# INDICANAEMIE BIJ NIERZIEKTEN.

W. J. VAN BOMMEL VAN VLOTEN.

# INDICANAEMIE BIJ NIERZIEKTEN.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/indicanaemiebijn0000will

# INDICANAEMIE BIJ NIERZIEKTEN.

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS, JHR. DR. J. SIX, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP DONDERDAG 29 JANUARI 1920, DES NAMIDDAGS TE 3 UUR, DOOR WILLEM JACOBUS VAN BOMMEL VAN VLOTEN, GEBOREN TE ARNHEM. ::

DRUK VAN J. CLAUSEN, AMSTERDAM.

Aan de Nagedachtenis
van mijn Vader.

Aan het einde van mijn Academische studiën, bij het voltooien van dit proefschrift, gevoel ik mij geroepen een woord van hartelijken dank te richten tot allen, die tot mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen, in de eerste plaats tot U, Hoogleeraren en Docenten der Geneeskundige Faculteit.

Ik wil daarbij niet nalaten een woord van dankbare herinnering te wijden aan de nagedachtenis van mijn hooggeschatten leermeester PEL, onder wiens leiding ik het voorrecht had als assistent op zijn afdeeling werkzaam te zijn. Dat het onderwerp van dit proefschrift nog door hem werd aangegeven, is voor mij zeer zeker een aansporing te meer geweest voor de voltooiing.

Maar bovenal U hooggeleerde SNAPPER, hooggeschatte Promotor, mijn welgemeenden dank. De tijd op Uw kliniek en Uw laboratorium doorgebracht, zal mij door Uw hartelijken omgang met Uw assistent, door Uw leerzame samenwerking en Uw groote welwillendheid, mij betoond bij het bewerken van dit proefschrift, steeds in dankbare herinnering blijven.

Tenslotte een woord van dank aan allen, die mij bij het voltooien van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.

# Inleiding.

In een artikel [1]) „Über Uraemie", waarin voor het eerst de aanwezigheid van indican in het bloedserum wordt beschreven, geven Obermayer en Popper een overzicht van de verschillende theorieën van de uraemie, waarna zij ten slotte hun eigen waarnemingen en inzichten mededeelen. Hun onderzoekingen zijn voornamelijk gericht op retentieproducten in het bloedserum van uraemische patiënten.

Onder het reststikstofgehalte van het bloed verstaat men het stikstofgehalte van de vloeistof, die overblijft na onteiwitting van het serum. Het grootste deel van deze reststikstof wordt gevormd door de stikstof afkomstig uit het ureum. Bij nierpatiënten is nu het reststikstofgehalte en ook het ureumgehalte van het bloedserum dikwijls verhoogd. Dit berust op een retentie van de eindproducten van de eiwitstofwisseling. Behalve de verhooging van het reststikstofgehalte vonden nu Obermayer en Popper ook een vermeerdering van aromatische verbindingen in het bloedserum. Onder deze was het indican de voornaamste; daarnaast beschreven zij een reactie met Millon's reagens, waarbij een bruin-roode tot kers-roode verkleuring optrad en bovendien een reuk- en een kleurreactie bij behandeling van het serum met verdund zwavelzuur (20 %), reacties,

[1]) Zeitschrift f. klin. Med. Band 72. Bladz. 332.

die alle een vermeerdering van aromatische verbindingen in het serum bij nierpatiënten zouden aantoonen.

De schrijvers stellen zich op het standpunt, dat de uraemie een vergiftiging is ten gevolge van retentie van urinebestanddeelen of door slechte uitscheiding van stofwisselingsproducten. Zij laten echter in het midden, welke stof deze intoxicatie zou veroorzaken; waarschijnlijk zijn zelfs verschillende stoffen hiervoor aansprakelijk. Hoe zou anders het zoo wisselende beeld van de uraemie verklaard moeten worden? Zij zien in de stikstofretentie, de indicanaemie, de verhoogde molekulaire bloedconcentratie en de bovengenoemde reactie's op aromatische verbindingen in het serum slechts symptomen van de retentie, die men alle moet nagaan; dan zullen zich geen gevallen van uraemie voordoen, die men niet met de retentie-theorie zou kunnen verklaren.

Tegenover deze retentie-theorie, die van het begin af de pathologie van de uraemie heeft beheerscht, zijn in den laatsten tijd andere opvattingen gekomen, die nader trachten door te dringen in de genese van het ingewikkelde klinische beeld van de uraemie.

Ascoli [1]) was de eerste, die het symptomen-complex wilde splitsen in twee groote groepen:

„Eine Anzahl von Erscheinungen darf im Sinne älterer Anschauungen auf die Zurückhaltung von Harnschlacken im Organismus bezogen werden.

Eine andere Gruppe von Vorkommnissen hat zur Schlackenstauung keine engere Beziehung; es kommt

---

1) Ascoli: Vorlesungen über Uraemie. Bladz. 272 e.v.

bei ihrer Auslösung vielmehr die Wirkung von Stoffen in Betracht, die dem gesunden Organismus fremd, beim Nierenkranken infolge einer krankhaften, durch den Zerfall von Nierengewebe angeregten Stoffwechselablenkung entstehen".

De eerste groep kenmerkt zich door een toenemende lichamelijke en geestelijke zwakte, zich uitende in lichte verwardheid, sufheid overgaande in sopor en coma. De bloeddruk neigt tot daling, de pols wordt week, onregelmatig, de ademhaling dyspnoeisch, periodisch, terwijl soms hartverlamming een plotselingen dood veroorzaakt. Dit is het beeld van de echte „Harnvergiftung", zooals het optreedt bij de anurie.

Daartegenover staat de renale uraemie, het „Nierensiechtum", volgens Ascoli op een vergiftiging met nephrolysinen berustend. Hierbij treden bloeddrukverhooging, eclamptische aanvallen overgaande in sopor en coma op den voorgrond. Op plaatselijke werking van de nephrolysinen zouden de krampen, voorbijgaande verlammingen, sensibiliteitsstoornissen, amaurose enz. berusten.

Widal, Javal, Lemierre en vele anderen wezen op de beteekenis van de keukenzoutretentie bij het uitbreken van uraemische aanvallen.

Door een zoutarm dieet „la cure de déchloruration", zouden niet alleen de oedemen, de hydrothorax en de ascites verdwijnen, maar ook vele symptomen, die vroeger onder het beeld van de uraemische vergiftiging waren beschreven, zooals hoofdpijn, krampen, verlammingen, eclamptische aanvallen, Cheynes-Stokes ademen enz. Verder vallen hieronder nog braken van groote

hoeveelheden vocht en waterige diarrhoeën, waarin veel keukenzout aangetoond kan worden, een middel van het organisme om zich van de overgroote hoeveelheid keukenzout te ontdoen. Ook de bronchitis en de benauwdheden, waaraan nierpatiënten zoo dikwijls lijden, kunnen door infiltratie van het longweefsel door keukenzout veroorzaakt worden en na chloorarmdieet verdwijnen.

Naast deze „chlorurémie" nemen ze een „azotémie" aan, berustende op retentieproducten van de eiwitstofwisseling. Klinisch is het syndrome azotémique gekenmerkt door slechte eetlust, braken, vermagering, hoofdpijn, stomatitis, pruritus, pericarditis, retinitis albuminurica. Motorische onrust, voortdurende kleine spiercontracties vooral van de armen, een apathie overgaande in sufheid en coma zouden hierbij voorkomen.

Een van de belangrijkste symptomen van dezen vorm van uraemie is de ureumretentie in het bloed. Widal acht dit nog belangrijker dan het aantoonen van albumen en van vormelementen in de urine.

Ten slotte beschrijven de Franschen het syndrome hypertonique: het gevolg van de door den hoogen bloeddruk veroorzaakte veranderingen aan het hart en het vaatstelsel. De harthypertrophie, de klinkende 2de aortatoon, het bruit de galop zijn hiervan de klinische stigmata. De „petits signes du Brightisme" van Dieulafoy, de aanvallen van angina pectoris, asthma cardiale, longoedeem en vooral de neiging tot vaatruptuur, zich uitende in apoplexieën, nier- en neusbloedingen zouden hiervan het gevolg zijn.

Meestal zal een uraemische patiënt een mengsel

vertoonen van de verschillende boven kort aangegeven symptomen. Naast verschijnselen, die door chloorretentie veroorzaakt zijn, komen symptomen van de azotémie, terwijl bij beiden het syndrome hypertonique kan optreden. Door een zoutarm dieet zal men de chlorurémie kunnen doen verdwijnen en zoo een zuiverder beeld krijgen van de azotémie.

Ook van Duitsche zijde is in de opvatting van de uraemie veel veranderd. Het zijn vooral Volhard en Fahr geweest,die op grond van uitgebreide systematische onderzoekingen tot nieuwere inzichten zijn gekomen. Ook zij hebben het standpunt verlaten, dat de uraemie verklaard moet worden volgens één theorie. Volgens hen zijn er drie vormen van uraemie klinisch te onderscheiden.

Voor de verklaring van deze verschillende vormen worden de oude theorieën van Traube, Rosenstein en Wilson weer opgenomen.

In de eerste plaats onderscheiden zij dan de acute of eclamptische uraemie. Zij verloopt onder het beeld van het eclamptische insult, zooals het zich ook in de graviditeit voordoet, sprekend gelijkend op een epileptischen aanval. Tonische en clonische krampen met verlies van bewustzijn, verlammingen, sensibiliteitsstoornissen en psychische afwijkingen.

Verschijnselen van verhoogden hersendruk : hoofdpijn, braken, polsverlangzaming, stuwingspapil komen hierbij voor. Altijd is de bloeddruk verhoogd, voor en tijdens den aanval zelfs zeer sterk.

In deze gevallen is een stikstofretentie dikwijls afwezig; tegen een lokale vergiftiging pleit het feit van

de therapeutische werking van een aderlating en vooral van de lumbaalpunctie. Zij nemen ter verklaring van dezen vorm, volgens hen „die falsche Uraemie", de oude mechanische theorie van Traube weer op: het hersenoedeem.

In de tweede groep, de echte chronische uraemie, zijn de gevallen beschreven, die werkelijk op retentie berusten. Als criterium wordt hiervoor de stikstofretentie in het bloed aangenomen.

Deze uraemie begint langzaam met klachten over hoofd, pijn, moeheid, slechte eetlust, zwakte, slecht zien, suf heid, die sterker en sterker wordt, ten slotte in coma overgaat. Meestal zijn hierbij de stoornissen van het bewustzijn niet zoo sterk, de patiënten antwoorden nog goed op de hun gestelde vragen, de apathie is wel het meest karakteristieke kenmerk van deze uraemie. Daarbij komen dan kleine fibrillaire contracties, geen eclamptische aanvallen. De patiënten klagen over dorst, braken (zonder verschijnselen van verhoogden hersendruk), pruritus. Als complicaties komen de stomatitis, pericarditis, diarrhoeën (soms klinisch en anatomisch gelijkend op dysenterie) voor. Zeer frequent is hierbij de retinitis albuminurica. Wat nu de oorzaak van deze verschijnselen is, is niet bekend. Ongetwijfeld zijn deze symptomen toxisch op te vatten. Het zou te ver voeren alle theorieën na te gaan over de stoffen, die deze intoxicatie veroorzaken. Ik wil er alleen op wijzen, dat ook hier weer de oude theorie van Wilson, dat het ureum de oorzaak van de vergiftiging zou zijn, door Volhard niet geheel wordt afgewezen.

De derde vorm is de zoogenaamde chronische pseudo-

uraemie. De symptomen, hierbij voorkomende, vindt men ook bij andere toestanden: bij de chronische loodvergiftiging en bij hart- en vaatziekten. Zij zijn dan ook niet als specifiek uraemisch op te vatten, maar te verklaren uit de complicaties, die zoo vaak bij nierziekten aan hart en vaten optreden. Veel van de symptomen: hoofdpijn, duizeligheid, aanvallen van migraine, voorbijgaande amaurose, hemiplegieën, monoplegieën, zelfs eclamptiforme aanvallen komen ook bij de acute uraemie voor, zoodat een onderscheiding dikwijls moeilijk is. Over het algemeen is het sensorium hierbij echter niet zoo gestoord en zijn de verschijnselen hardnekkiger dan bij de acute ureamie. Het voornaamste is de bloeddrukverhooging met de gevolgen ervan: harthypertrophie, asthma cardiale, Cheynes-Stokes ademen, petits signes du Brightisme. Angiospastische verschijnselen treden dus op den voorgrond. Bij dezen vorm dus de theorie van Rosenstein ter verklaring van de verschijnselen.

Het springt dadelijk in het oog, dat er een opvallende overeenkomst bestaat tusschen de klinische indeeling van de Fransche en de Duitsche school. Het syndrome chlorurémique komt overeen met de acute eclamptische uraemie, het syndrome azotémique is identiek met de toxische uraemie, terwijl in het syndrome hypertonique en de chronische pseudo-uraemie dezelfde verschijnselen beschreven worden.

Theoretisch echter zijn de opvattingen, vooral wat betreft de eclamptische uraemie, verschillend.

Alhoewel de nephrolysine-theorie van Ascoli thans weer verlaten is, komt aan hem de eer toe, dat hij het eerst tot een splitsing van het ziektebeeld is overgegaan,

en daardoor tot een beter inzicht in de uraemie trachtte te komen.

Niet alleen uit een theoretisch en een klinisch oogpunt, maar ook t. o. v. de prognose is bovengenoemde indeeling van belang. Ook ons therapeutisch handelen zal bij de verschillende vormen verschillende wegen moeten inslaan. Bij die vormen van nierlijden, waar de vaatverschijnselen op den voorgrond treden, waar de Duitschers dan ook spreken van de „blande Hypertonie". zullen we ons in de eerste plaats moeten richten op de behandeling van hartverschijnselen bij decompensatie, en zullen we in de vaatverwijdende middelen goede hulp vinden ter bestrijding van angiospastische klachten. Voor de prognose zullen wij dan ook meer op den toestand van hart en vaten moeten letten.

De eclamptische uraemie, die acuut optreedt, de omgeving van den patiënt dikwijls in groote ongerustheid brengt, is prognostisch gunstig. Hier zijn het vooral lumbaalpunctie en aderlating, die therapeutisch een uitstekend resultaat hebben, terwijl ter voorkoming van den aanval het zoutloos dieet, eventueel een hongerkuur geindiceerd zijn.

De slechte prognose, die altijd voor de uraemie gegolden heeft, komt wel neer op de toxische uraemie, die onvermijdelijk tot den dood voert. Door eiwitarm dieet is het mogelijk de stikstofspiegel van het bloed te doen dalen, misschien zelfs tijdelijk verbetering in den toestand van den zieke te brengen; is het echter tot een belangrijke verhooging van het ureumgehalte gekomen, dan zal wel altijd de prognose ongunstig moeten zijn. Hierop is echter één uitzondering n.l. de acute nephritis. Her-

haaldelijk zijn hiervan gevallen waargenomen, waarbij ernstige uraemische verschijnselen reeds het ergste deden vreezen, waarbij ook het stikstofgehalte van het bloed hoog was gestegen, maar die tenslotte toch in genezing overgingen.

De chronische nephritis echter, die tot stikstofretentie voert, heeft wel altijd een ongunstige prognose.

Zooals boven gezegd is, begint deze uraemie langzaam en verraderlijk, objectief zoowel als subjectief zijn in het begin weinig symptomen, die het zoo ernstige lijden aanduiden. Ook zal na afloop van een acute nephritis, die in nierschrompeling overgaat, het verloop van het proces moeilijk te voorspellen zijn.

Geen wonder, dat van vele zijden gezocht wordt naar een middel om ons in het beginstadium in te lichten omtrent de prognose van de ziekte. Vandaar dan ook, dat in den laatsten tijd het functioneel nieronderzoek ijverig bestudeerd is.

Wat ons vooral zal bezig houden, is de retentie van stikstof in het serum in vergelijking met de indicanaemie van nierlijders.

Vooral de bepaling van de reststikstof en het ureum in het bloedserum hebben een belangrijke plaats ingenomen in het klinisch onderzoek. Strausz in Duitschland en Widal in Frankrijk zijn de baanbrekers geweest in dit opzicht en het is interessant na te gaan, hoe hun oordeel is over de prognose van de stikstof- resp. ureumretentie bij nierlijders, nu ongeveer 10 jaren dit vraagstuk systematisch is bestudeerd.

Strausz zegt in zijn bekende monographie [1]), dat een

[1]) Strausz, die Nephritiden. 1918.

verhooging van den reststikstof tot 0.8 ‰, ook bij andere ziekten als hartinsufficientie, koorts, anaemieën, leverziekten e.d. kan voorkomen en prognostisch van geen beteekenis is.

Een sterkere verhooging tot 1.2 ‰, wijst altijd op een meer ernstige aandoening, terwijl nog hoogere waarden prognostisch absoluut infaust worden.

Volgens Widal e.a. [1]) is een ureumgehalte van 0.5-1 ‰ een „azotémie d'alarme". Valt er een stijging waar te nemen, dan is ook nu al de prognose minder gunstig te stellen. Is het ureumgehalte gestegen tot 1 à 2 ‰ dan is de prognose reeds ernstig en de dood binnen 1-2 jaren te verwachten. Waarden hierboven geven een zeer slechte prognose.

Door Ambard is een bepaalde verhouding aangegeven tusschen het ureumgehalte van het serum, dat van de urine en de diurese, de bekende constante van Ambard, die ons in staat stelt lichte stoornissen in de ureum-uitscheiding van de nieren te leeren kennen.

Terwijl deze constante in de chirurgische praktijk ter vergelijking van de nierfuncties onderling wel groote waarde heeft, is het belang ervan bij de nephritis minder groot.

Widal heeft hierover uitgebreide onderzoekingen gedaan en zegt van deze constante het volgende: „la constante uréo-sécrétoire élevée, sans augmentation de l'urée sanguine, ne permet pas de savoir si l'azotémie apparaîtra un jour. Nous devons considérer le coëfficient d'Ambard seulement comme un procédé extrêmement

---

[1]) Widal, Weil, Pasteur, Valléry-Radot, Presse Médicale 1918.

sensible, nous donnant la possibilité de déceler la moindre perturbation de la fonction uréo-secrétoire."

In ons land heeft Hijmans [1]) de klinische waarde van de constante nagegaan: hij komt ook tot de conclusie, dat ze prognostisch van weinig belang is en voor de praktijk de bepaling van het ureumgehalte in het bloedserum voldoende is.

Van andere retentie producten zijn in den laatsten tijd het indican en het kreatine bestudeerd. Wij zullen in het volgend hoofdstuk nagaan, hoe de meeningen van de verschillende onderzoekers over de indicanaemie tegenover elkaar staan, en tenslotte zullen wij onze eigen proeven en conclusies mededeelen.

---

[1]) Hijmans, Nieuwere inzichten over nephritis, Academisch Proefschrift, Groningen 1914.

# HOOFSTUK I.

**Indicanaemie.**

Het indican is een glucoside, afkomstig uit de plantenwereld, dat onder invloed van een enzym gesplitst wordt in indoxyl en glucose. Dit indoxyl wordt gemakkelijk geoxydeerd, waardoor het bekende indigoblauw ontstaat [1]).

Behandelt men urine met sterk zoutzuur en een oxydatiemiddel en schudt men daarna uit met chloroform, dan treedt hierin soms de blauwe kleur van het indigo op. De stof, die deze reactie geeft en algemeen indican wordt genoemd, is niet dezelfde als het indican uit de plantenwereld. Latere onderzoekingen toonden aan, dat deze stof indoxylzwavelzuur resp. glucuronzuur was. Waar in dit proefschrift over indican wordt gesproken, wordt hiermede indoxylzwavelzuur resp. glucuronzuur bedoeld. Ik meende op deze verschillende nomenclatuur te moeten wijzen, om misverstand te voorkomen.

Zooals reeds is medegedeeld, waren Obermayer en Popper [2]) de eersten, die de aanwezigheid van indican in het bloedserum aantoonden. Zij onteiwitten het serum met de vijfvoudige hoeveelheid absoluten alcohol, verdampten dezen in het waterbad, ontkleurden het residu met 2 à 3 druppels loodsuiker, vulden met water aan tot het oorspronkelijke volume en behandelden het

[1]) Holleman. Organische chemie.

[2]) Obermayer und Popper. Zeitschr. f. Klin. Med. Bd. 72. 1911.

filtraat met een gelijk volume Obermayer's reagens (4‰ ferrichloride in sterk zoutzuur S.G. 1.19), waarna zij het gevormde indigo-blauw met chloroform uischudden.

Gaat men in de gevallen, waarbij de indicanreactie positief was, gevallen, die klinisch alle uraemisch waren, het reststikstofgehalte na, dan blijkt uit hun tabellen, dat op één uitzondering na, bij alle de reststikstof verhoogd was: waar normaliter het reststikstofgehalte beneden 0.5 ‰ bleef, bedroeg dit in dergelijke gevallen 0.9—6.5 ‰.

In 23 van de 25 gevallen zijn de patiënten gesuccombeerd, terwijl één patiënt op verzoek werd ontslagen, bij wien het reststikstofgehalte van het serum 2.4‰ was, zoodat het verloop van de ziekte ook wel letaal geweest zal zijn.

Omgekeerd zijn enkele gevallen beschreven, waar, bij een reststikstofgehalte van 1.4—1.5‰, de indicanreactie in het serum negatief was.

Bij contrôle-bepalingen in het serum van normale menschen of van personen lijdende aan andere ziekten dan nephritis, bleek de reactie negatief te zijn.

Uit het bovenstaande blijkt voldoende, dat deze indicanaemie alleen voorkomt bij uraemische patiënten, dat zij prognostisch infaust is en dat de bepalingen ervan groote waarde kan hebben in diagnostisch moeilijke gevallen. Hoe deze indicanaemie tot stand komt, laten de schrijvers in het midden; daar het indican niet giftig is, nemen zij geen oorzakelijk verband aan tusschen indicanaemie en uraemie.

Dorner [1]) toonde ook in exsudaten het indican aan, kon het daarentegen in het lumbaalvocht niet vinden.

[1]) Dorner. Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bd. 113. 1913.

Hij trachtte uit te maken, waardoor in de verschillende gevallen de indicanaemie ontstaat. Bij een patiënt met dubbelzijdige cystennier, werd de eene nier geexstirpeerd, waarna de patiënt na vier dagen onder anurische verschijnselen overleed. In dit geval kon hij in het serum geen indican aantoonen. De conclusie, dat het indican waarschijnlijk in de nieren gevormd wordt, komt mij wel wat voorbarig voor. Later zullen wij zien, hoe hier het ontbreken van de indicanaemie verklaard zou kunnen worden. (Zie bladz. 119).

In gevallen met sterke indicanurie zonder nieraandoeningen, blijft de reactie in het serum negatief. Ook hij acht het onwaarschijnlijk, dat het indican de oorzaak zou zijn van de uraemische intoxicatie. Zijn verdere resultaten zijn een uitbreiding van de reeds door Obermayer en Popper medegedeelde feiten.

Tschertkoff [1]) onteiwitte het serum met trichloorazijnzuur, en vergeleek nu of de retentie van het indican parallel ging met de ureumretentie in het bloedserum. Zijn uitkomsten komen overeen met die van Obermayer en Popper. Hij formuleert ze als volgt:

Normaliter is indican niet in het serum aan te toonen. Bij een ureumretentie boven 1.2.-1.5‰ komt altijd indican in het serum voor.

Indicanaemie wijst op ernstige, irreparable nieraandoeningen, geeft een ongunstige prognose.

Bij acute nephritis geeft de indicanaemie, evenals de stikstofretentie, slechts een beeld van den momenteelen toestand. Een acute nephritis kan in genezing overgaan niettegenstaande het ureumgehalte van het serum tot

[1]) Tschertkoff. Deutsche Med. Wochenschr. 1914. No. 36.

zeer hooge waarde is gestegen. Hetzelfde bleek nu het geval te zijn bij het indican. In deze gevallen is de prognose dus niet zoo ongunstig.

De indicanaemie blijft bestaan, ook al gaat door eiwitarm dieet het stikstofgehalte van het serum naar beneden.

Nadat Jolles [1]) in de urine een vele gevoeliger reactie op indican had beschreven, zijn door Haas en Rosenberg met deze nieuwe methode onderzoekingen gedaan over het indicangehalte van het serum.

De reactie van Jolles berust op een verbinding van indigoachtige lichamen met cymol. Deze geeft met zoutzuur een stof, die in chloroform met een violette kleur oplost.

De reactie van Jolles wordt als volgt uitgevoerd: Bij 10 cc. van de te onderzoeken vloeistof voegt men 1 cc. thymolspiritus (5%) en vervolgens 10 cc. Obermayer's reagens. Nu laat men de reactie in ongeveer 20 min. tot stand komen, waarbij onder invloed van zoutzuur en ferrichloride het indican en het cymol uit de thymol (= oxycymol) geoxydeerd worden tot 4 cymol—2 indolignon. Deze verbinding wordt door uitschudden opgelost in 2 cc. chloroform, die dan een mooie violette kleur aanneemt. Deze reactie is volgens Rosenberg viermaal zoo gevoelig als die van Obermayer.

Door Haas [2]) is deze methode voor het eerst in het serum toegepast. Hij onteiwitte het serum met de drievoudige hoeveelheid alcohol, dampte het filtraat in, ontkleurde het residu met loodacetaat en bepaalde in het filtraat hiervan het indicangehalte, op de manier zooals door Jolles aangegeven was. Na een ingewikkeld

[1]) Jolles. Zeitschrift f. physiolog. Chemie Bd. 94. 1915.

[2]) Deutsches Archiv. f. Klin. Med. Bd. 119.

reinigingsproces werd de verkregen reactie vergeleken met een standaardoplossing van de synthetisch bereide verbinding in chloroform.

*Het bleek Haas, dat in elk serum indican aanwezig was: physiologisch wisselde het indicangehalte tusschen 0.26 en 0.82 mgr. in 1000 cc. serum.* [1])

Zooals bekend is, ontstaat door rotting van eiwitten in het darmkanaal indol; dit wordt naar de lever gevoerd en als indoxylzwavelzuur resp. glucuronzuur door de nieren uitgescheiden. Waarschijnlijk heeft deze omzetting in de lever plaats. Injicieert men indol subcutaan bij een kikker, dan verschijnt dit na eenigen tijd als indican in de urine; na leverexstirpatie evenwel niet. Deze proeven van Gautier en Hervieux maken waarschijnlijk, dat de vorming van het indoxylzwavelzuur resp. glucuronzuur in de lever plaats vindt.

Bij patiënten met sterke eiwitrotting, zooals chronische obstipatie, ileus, tbc. peritonei bestaat sterke indicanurie en Haas onderzocht nu of deze gevallen een verhoogde indicanaemie vertoonden. *Het bleek hem, dat in deze gevallen het indicangehalte van het serum wisselde tusschen 0.6 en 1.45 mgr./L., dus verhoogd was.*

Verder ging hij na of bij gedecompenseerde hartgebreken het indicangehalte vermeerderd was en vond ongeveer dezelfde waarden als bij darmziekten; deze lichte verhooging moest misschien door maag- darmstoornissen (stuwing) verklaard worden, misschien ook door lichte nierinsufficientie.

---

[1]) In het vervolg zal dit als volgt aangeduid worden: 0.82 mgr./L. d. i. milligrammen per Liter.

Daarna bepaalde hij het indicangehalte van het bloed bij nierinsufficientie, nagaande of dit parallel ging met de stikstofretentie. Reeds dadelijk stelde hij hierbij op den voorgrond, dat hij het indican niet beschouwt als de oorzaak van de vergiftiging, doch dat de verhooging in het serum slechts een symptoom ervan is, waarschijnlijk berustend op retentie. Hij vond dan, dat bij uraemie het indicangehalte van het serum 30-60 maal hooger kan zijn, dan in normale omstandigheden het geval is en hij zag hierin misschien een middel om een fijnere methode te vinden ter bepaling van een nierinsufficientie, dan wij tot dusver in de ureum resp. reststikstofbepaling hadden.

Gewoonlijk bepalen wij het ureumgehalte van het serum ten einde uit te maken, in hoeverre het uitscheidingsvermogen van de nieren geleden heeft.

Het ureum is een van de stoffen, die zeer gemakkelijk door de nieren worden uitgescheiden, een retentie zal dus niet zoo gauw plaats vinden; proeven en pathologische anatomie hebben dan ook geleerd, dat er reeds een groot deel van de nieren te gronde moet zijn gegaan, voordat wij een stoornis in de ureumuitscheiding in den zin van een retentie krijgen. Wij zullen dus pas in de latere stadia van een nephritis klinisch een ureum-retentie kunnen aantoonen. Zooals bekend is, neemt bij hoogere azotaemieën het percentage van de ureumstikstof t. o. v. de reststikstof toe: waar normaliter de ureumstikstof 50—70 % bedraagt van de reststikstof, stijgt dit bij retentie tot 90 %. Hijmans vond bijvoorbeeld bij een normaal reststikstofgehalte van 0.228 gr. p. L. een ureumstikstofgehalte van 0.121

gr. p. L., dit is 53%. In een geval waarbij het reststikstofgehalte van het serum gestegen was tot 2.60 gr. p. L. bedroeg de ureumstikstof 2.42 p. L., dit is 93 % van de reststikstof. Het zou nu best kunnen zijn, dat in een beginstadium, waar het ureum nog goed uitgescheiden wordt, reeds een retentie bestaat voor aminozuren, indican e. d., die bij bepaling van de reststikstof niet tot uiting komt, daar hierin de ureumstikstof op den voorgrond treedt. Het doel van Haas was nu te onderzoeken, of de indicanaemie een betrouwbaar symptoom was, dat op nierinsufficientie wijst, voordat deze op andere manier is aan te toonen.

In de gevallen, die met stikstofretentie gepaard gingen, was het bloedindican altijd vermeerderd. Waarden boven 1.8 mgr./L. (later vond hij vanaf 1.40 mgr./L.) duiden op nierinsufficientie.

Waar dus door verhoogde eiwitrotting in den darm en bij hartziekten de indicanaemie tot hoogstens 1.45 mgr/L. kan stijgen, beschouwt Haas hoogere waarden als karakteristiek voor nieraandoeningen. In sommige gevallen was het indicangehalte van het bloedserum verhoogd, terwijl het ureumgehalte normaal was.

Ook in andere artikelen [1]) wijst hij op het feit, dat er verhoogde indicanaemieën gevonden worden, bij laag ureumgehalte van het serum, terwijl hij nooit het omgekeerde heeft waargenomen. *Wij zullen later zien in hoeverre deze conclusies juist zijn, in elk geval ziet Haas in de indicanaemie boven 1.4 mgr/L een teeken*

---

[1]) Münch. Med. Woch. 1915. No. 31.
„ „ „ 1917. No. 42.

*van nierinsufficientie in den zin van een retentie, dat in sommige gevallen betere aanwijzingen over den toestand van den patiënt kan geven dan de stikstofbepaling in het serum.*

De techniek van de reactie is gemakkelijk, daar men spoedig aan de intensiteit van de reactie leert beoordeelen of een verhooging aanwezig is. Een nauwkeurige quantitatieve bepaling is natuurlijk voor de praktijk te omslachtig.

Neemt men 10 cc. van een vloeistof, waarin men indican wil opsporen, voegt men hierbij 1 cc. 5 % thymolspiritus, 10 cc. Obermayer's reagens en schudt men na 20 minuten uit met 2 cc. chloroform, dan vindt men volgens Jolles juist nog een positieve reactie als de 10 cc. vloeistof 0.0032 mgr. indican bevatten.

Deze grensreactie is door Rosenberg gebruikt voor een quantitatieve indicanbepaling in het serum.

De methode van Haas is te omslachtig om praktisch toegepast te worden. Bovendien is hiervoor een standaard-oplossing noodig, die synthetisch bereid moet worden, wat ook op groote praktische bezwaren stuit. Bepaalt men volgens Rosenberg de grens waar de reactie nog juist positief is, dan is hieruit gemakkelijk het indicangehalte van het serum te berekenen. De methode zal wat zuiverheid betreft, achterstaan bij die van Haas; praktisch echter heeft zij groote voordeelen en geeft voldoende betrouwbare resultaten.

Rosenberg onteiwit het serum met gelijke deelen 20 % trichloorazijnzuur. Van het filtraat neemt hij 10 cc., behandelt dit met 1 cc. 5 % thymolspiritus en 10 cc. Obermayer's reagens. Na 20 minuten schudt hij uit

met 2 cc. chloroform en leest na 4 uur het resultaat af.

In een afdalende reeks filtraatverdunningen bepaalt hij de grensreactie en berekent daaruit het indicangehalte van het serum.

In zijn eerste artikel [1]) zegt hij, dat lichte verhoogingen van het indicangehalte van het serum niet te gebruiken zijn, daar onder bepaalde omstandigheden (na den maaltijd, bij darmprocessen met sterke eiwitrotting, tbc. peritonei, tbc. pulmonum, abscessen, longgangraen enz.) ook hoogere waarden gevonden worden. De grens zal ongeveer getrokken moeten worden bij 2.5—3.2 mgr./L.; waarden hierboven pleiten voor nierinsufficientie. Daar bij deze grens de reactie van Obermayer juist positief wordt, is aan deze reactie een diagnostische waarde toe te kennen. Groote waarde hecht Rosenberg echter niet aan de reactie, daar hij in tegenstelling met Haas vond, dat in gevallen waar de reactie van Obermayer positief is, het ureumgehalte altijd verhoogd is: volgens hem is de bepaling van het ureumgehalte van het serum dus voldoende om de uraemie te diagnostiseeren.

In een volgend artikel, [2]) waarin door Rosenberg een groote reeks vergelijkende ureum-, indican en kreatininebepalingen wordt gepubliceerd, krijgt men wel den indruk, dat de grens door hem aangegeven te hoog is.

In zijn eerste tabel van bepalingen bij gezonde personen en bij andere zieken dan nierlijders, wordt op één uitzondering na, de indicanreactie juist positief gevonden in 5—12 cc. filtraat. De hoogste waarde van

---

[1]) Münch. Med. Woch. 1916. No. 4.
[2]) Münch. Med. Woch 1916. No. 26.

de indicanaemie is hier dus 1.28 mgr/L., dit is beneden de grens door Haas gesteld.

De tweede tabel geeft bepalingen bij nierzieken met normaal ureumgehalte van het serum. Hierin vinden wij dezelfde waarden, behalve in enkele gevallen, waar het indicangehalte hooger gevonden wordt. Deze gevallen zijn juist van belang, immers hierbij zou de indicanaemie een zuiverder beeld van den toestand kunnen geven dan de azotaemie, een feit waarop Haas het eerst gewezen heeft. Uit de cijfers van Rosenberg blijkt, dat wij t. o. v. het indicangehalte van het serum een onderscheid moeten maken tusschen een azotaemie, die acuut optreedt en één, tengevolge van een chronisch nierlijden. Wij vinden n.l. dikwijls in gevallen, waar het ureumgehalte snel stijgt, nog lage waarden voor de indicanaemie, eerst later krijgen wij een verhooging. Wij vinden b.v. in geval 25 tabel III een acute diffuse glomerulo-nephritis, waarvan de ureumwaarden in het serum zijn: 1.13; 1.22; 1.02; en 0.49‰ Op dezelfde tijden zijn de indicanwaarden 1.28; 3.2; 2.6; en 1.- mgr/L. Terwijl dus in het begin een duidelijke ureumretentie bestaat, is de indicanaemie nog niet verhoogd. Omgekeerd kan het voorkomen, dat bij een chronische nephritis het stikstofgehalte van het bloed daalt b.v. door eiwitarm dieet, terwijl de indicanaemie hoog blijft, deze laat zich dus niet zoo licht beinvloeden, een verschijnsel, dat, zooals ik reeds medegedeeld heb, ook al door Tschertkorff was waargenomen. Rosenberg zegt zelf van deze gevallen „Diese Erscheinung ist nicht nur von theoretischem Interesse, sondern auch von praktischer Wichtigkeit, da uns in solchen Fällen bei normalem

Blutharnstoff die vorhandene Hyperindikanämie oder Hyperkreatininaemie anzeigen, dass eine schwerere, zur Retention neigende Insuffizienz der Niere vorliegt," en verder zegt hij: „Was nun den prognostischen Wert der Kreatininbestimmung im Blut anlangt, so folgt aus dem Gesagten, dass die Höhe des Blutkreatinins, *ebenso wie die des Blutindikans*, bei chronischen Fällen im allgemeinen massgebender für die Prognose ist, als die des Blutharnstoffes. Hohe Blutkreatinin-bzw. Blutindikanwerte bei relativ niedrigem Blutharnstoff geben eine schlechtere Prognose als relativ hohe Harnstoffwerte mit niedrigem Blutkreatinin und-indikan."

Hij nadert in dit opzicht dus de meening van Haas, dat de indicanaemie soms een beter inzicht in den toestand kan geven dan het ureumgehalte van het serum.

Tenslotte blijkt uit zijn derde tabel, waarin gevallen met ureumretentie gegeven worden, dat er vaak waarden gevonden worden tusschen 1.6 en 2.5 mgr. $^0/_{00}$ cijfers dus, die door Haas als abnormaal worden beschouwd.

Ik vind dan ook, dat in dit laatste stuk van Rosenberg de cijfers meer met die van Haas overeenkomen. Later zullen eigen onderzoekingen leeren, dat door de verschillende onteiwittingsmethoden verschillen in de quantitatieve bepaling ontstaan: de grens van Haas van 1.4 mgr./L. is zeker niet te laag genomen. Samenvattende kunnen wij dus zeggen, dat een indicanaemie waarbij de reactie van Obermayer in het serum positief wordt, karakteristiek is voor uraemie, dat ze prognostisch infaust is, behalve bij de acute nephritis, en dat we haar zeer zeker een diagnostische waarde moeten toekennen. Lichtere graden van de hyperindicanaemie, die alleen

met de reactie van Jolles ontdekt kunnen worden en boven 1.4 mgr./L. zijn, zijn eveneens karakteristiek voor nierinsufficientie en hebben in gevallen waar het ureumgehalte normaal is, een diagnostische en prognostische beteekenis.

Tot nu zijn wij nog niet ingegaan op de vraag, hoe de hyperindicanaemie tot stand komt; wel is in de vorige bladzijden dikwijls gesproken over een retentie, maar de onderzoekingen, die de vraag trachten te beantwoorden of de verhoogde indicanaemie alleen veroorzaakt wordt door slechte uitscheiding, dan wel of hier een vermeerde vorming van indican in het spel is, heb ik nog niet medegedeeld. Theoretisch is een slechte uitscheiding van het indican bij nierziekten zeker te verwachten. Obermayer en Popper laten zich ook in dezen geest uit; toch zijn er aanwijzingen, die op een andere genese duiden. Het medegedeelde geval van Dorner b.v., zou zelfs op een vorming van indican in de nieren wijzen.

Rosenberg [1]) heeft om deze quaestie op te lossen proeven genomen bij konijnen, die hij met oxaalzuur, uranylacetaat, sublimaat, chroomzuur en cantharidine vergiftigde, waardoor hij dus bij deze dieren een acute nephritis veroorzaakte. Bij deze proeven vergeleek hij de albuminurie, de indicanurie en het stikstof- en indicangehalte van het bloed. Zoodra het ureumgehalte van het serum tot 1 ‰ was gestegen, vertoonde de urine de Obermayer'sche reactie, die vooraf negatief was;

[1]) Arch. f. Exp. Path. und Pharmacologie Bd. 79 1915.

eerst later steeg het indicangehalte van het bloed tot deze hoogte. Tegelijk met de azotaemie treedt dus een *vermeerderde vorming van indican* op, die zich eerst uit in een indicanurie, pas bij hoogere graden van nierinsufficiente treedt retentie op, waardoor een positieve Obermayer'sche reactie in het serum ontstaat. De vraag is nu, hoe ontstaat deze vermeerderde productie van indican?

Wij kennen twee soorten van indicanvorming. In de eerste plaats ontstaat het enterogeen door rotting van eiwitten in den darm. Ten tweede kan het parenteraal ontstaan door rotting van eiwitten bij gangraen, abscessen enz. Ook is een parenterale vorming van indican bij abacterieel te gronde gaan van eiwit b.v. bij maligne tumoren waarschijnlijk. Deze tweede mogelijkheid werd door Rosenberg buitengesloten, doordat hij proefdieren, die abscessen kregen, uitschakelde.

Wel kunnen enterogene oorzaken aangenomen worden, vooral omdat de vergiften, die gebruikt werden, bij hun uitscheiding in den darm ulceratieve processen en darmprikkeling geven (kwik, uranium, chroom). Zoo zou men bij de uraemische colitis ook aan een vermeerderde indicanvorming kunnen denken. Rosenberg wil deze wijze van ontstaan echter niet aannemen, omdat cantharidine en oxaalzuur, die parenteraal werden toegediend en den darm niet prikkelden, dezelfde resultaten gaven, terwijl de indicanurie alleen optrad, als er een azotaemie was. Bovendien hebben de proefdieren noch klinisch, noch post mortem verschijnselen van darmprikkeling vertoond. Hij acht daarom een enterogene indicanvorming niet waarschijnlijk; wel is bij de

acute uraemie een toxisch te gronde gaan van lichaamseiwit aan te nemen, waaruit Rosenberg de vermeerderde productie wil afleiden. Een dergelijke stofwisselingsstoornis is reeds door verschillende onderzoekers aangenomen en ik wil hierbij vooral op de proeven van Bradford [1]) wijzen, die bij zijn proefdieren, waarbij hij $^3/_4$ van het nierweefsel exstirpeerde, sterke vermagering en marasmus zag optreden, terwijl de stikstofuitscheiding vermeerderd was en toch in het bloed en de weefsels een ophooping van stikstofhoudende bestanddeelen kwam. Aangezien hier geen stoornis van de stikstofuitscheiding is, gezien het hooge stikstofgehalte van de urine, moet, om het verhoogde ureumgehalte van het bloedserum te verklaren, wel een vermeerderde productie in het spel zijn. Dergelijke proeven pleiten dan ook wel voor Rosenberg's opvatting, dat de vermeerderde indicanvorming samenhangt met het te gronde gaan van eiwit in de intermediaire stofwisseling. In gevallen, waar ook een sterk verlies van lichaamseiwit wordt waargenomen, zooals bij phosphor- en arsenicumvergiftiging, bij het coma diabeticum en maligne tumoren kon hij echter geen grootere indicanvorming aantoonen.

Zijn nu de azotaemie en de vermeerderde indicanvorming gevolgen van dezelfde oorzaak of is het eene het gevolg van het andere?

Om dit na te gaan, gaf hij den dieren groote giften ureum per os en zag in aansluiting aan deze kunstmatige azotaemie indicanurie optreden. Daarbij kwam een lichte

---

[1]) Bradford. Diseases of the Kidney in Albutt and Rolleston. System of Medicine 1914.

hyperindicanaemie, zooals bij alle verhoogde indicanurieën gevonden wordt; de reactie van Obermayer werd echter niet positief in het serum. Daar de nieren intact waren, was hier dus geen re tentie, maar alleenen vermeerderde vorming van indican tengevolge van de kunstmatige azotaemie. Waar deze plaats vindt kan Rosenberg niet uitmaken; misschien komt de lever, die bij de paring van het indol tot indoxyl een belangrijke rol speelt, hiervoor in aanmerking. Het zou nu ook nog kunnen zijn, dat niet alleen het ureum maar ook andere retentieproducten bij nephritis de indicanvorming aanzetten. Proeven genomen om de werking van deze verbindingen na te gaan (ammonium-chloride en ammonium-citraat) mislukten, daar de dieren te gauw stierven. Al deze onderzoekingen maken volgens Rosenberg waarschijnlijk, dat bij de acute nephritis een vermeerderde indicanvorming optreedt, eerst later komt er retentie; deze vermeerderde indicanvorming heeft niet plaats in den darm, door vermeerderde eiwitrotting, maar bij de intermediaire stofwisseling en is waarschijnlijk het gevolg van de azotaemie. Of nu echter de hyperindicanaemie bij de chronische nephritis op dezelfde wijze verklaard moet worden, durft Rosenberg niet te beslissen; misschien treedt hierbij de retentie meer op den voorgrond.

Tegenover deze theorie staat de opvatting van Haas,[1]) die in hoofdzaak de retentie als oorzaak van de hyperindicanaemie wil aannemen. Uit zijn onderzoekingen blijkt, dat bij konijnen, die men in een kooi opsluit,

---

[1]) D. Arch. f. klin. Med. Bnd. 121.

de indicanurie stijgt, zelfs als men ze laat hongeren. Onafhankelijk van een beschadiging van de nieren en van een azotaemie, ziet men dus een vermeerderde vorming van indican. Waarvan deze afhankelijk is, kan Haas niet verklaren, misschien speelt hier de vermeerderde eiwitrotting bij de veranderde darmperistaltiek van de proefdieren een rol. Ook tegen de proeven met een kunstmatige azotaemie komt Haas op. Hij wijst op het feit, dat slechts in enkele gevallen een verhoogde indicanurie optreedt, in andere weer niet en komt bij zijn eigen proeven ook niet tot de conclusie, dat de hyperindicanaemie het gevolg is van de azotaemie. Daarentegen blijkt uit stofwisselingsproeven bij een nierpatiënt, dat er wel degelijk een retentie van indican is. Hij vergeleek de dagelijksche indican-uitscheiding van een nierpatiënt met die van een patiënt met darmtuberculose, terwijl beide patiënten eenzelfde dieet kregen.

| | NEPHRITIS Pat. M. Gewicht 42.5 K.G. | | | DARM TBC. Pat. H. Gewicht 39.8 K.G. | |
|---|---|---|---|---|---|
| Dagen | Mgr. indican in de urine van 24 uur | reststikstof v.h. serum | indican van het serum | Mgr. indican in de urine van 24 uur | indican van het serum |
| 1 | 38.8 | 0.61 ‰ | 2.6 mgr/L. | 64.8 | |
| 2 | 24.8 | | | 54.6 | |
| 3 | 48.4 | | | 191.8 | |
| 4 | 50.1 | | | 105.0 | |
| 5 | 43.2 | | | 126.7 | |
| 6 | 39.8 | | | 185.3 | |
| 7 | 52.8 | | | 74.7 | |
| 8 | 42.8 | 0.60 ‰ | 4.7 mgr/L. | 87.3 | 0.84 mgr/L. |
| Totaal | 340.7 | | | 890.2 | |

Stel dat Pat. M. 4.5 K.G. serum had, dan was in het begin van de proef daarin aanwezig 11.7 mgr. indican, aan het eind van de proef 21.2 mgr., zoodat in het bloed 9.5 mgr. indican geretineerd werden. Nemen wij aan dat het indican gelijkelijk over het lichaam verdeeld is (wat niet waarschijnlijk is), dan is er totaal geretineerd $\frac{42.5}{4.5} \times 9.5 = 89.30$ mgr.

Er zijn dan totaal gevormd $340.7 + 89.3 = 430$ mgr. indican.

Eenzelfde berekening leert bij den patiënt met darmtbc., dat hier gevormd zijn 890.2 mgr. een verschil dus van 460.2 mgr. indican. Niettegenstaande dus bij de patiënte met darmtuberculose meer dan twee maal zooveel indican gevormd werd, is het indicangehalte slechts 0.84 mgr./L., terwijl dit bij den nephritispatiënt 4.7 mgr./L. bedraagt. Wij moeten hier dus niet een vermeerderde vorming, maar een retentie van het indican aannemen.

Nemen wij dus in aanmerking, dat de proeven van Rosenberg op geen vasten bodem rusten, dat theoretisch een retentie te verwachten is en dat de onderzoekingen van Haas duidelijk een retentie aantoonen, dan komen wij tot de conclusie, dat deze laatste theorie de meest waarschijnlijke is.

# HOOFDSTUK II.

**Methodiek.**

Uit het voorafgaande blijkt, dat voor een quantitatieve indicanbepaling in het serum met de reactie van Jolles twee methoden te volgen zijn: die van Haas en die van Rosenberg.

Haas onteiwit 40 cc. serum met de drievoudige hoeveelheid alcohol, filtreert, waarbij het eiwitneerslag op het filter goed uitgeperst wordt, dampt het filtraat op een waterbad tot eenige cc. in, ontkleurt het residu met loodacetaat, vult aan tot ± 20 cc. en bepaalt na filtreeren het indicangehalte van de doorgeloopen vloeistof. Daartoe voegt hij hierbij 1 cc. thymolspiritus en gelijke deelen Obermayer's reagens en wacht nu 2 uur om de reactie tot stand te laten komen. Na herhaald uitschudden met chloroform, tot het laatste extract kleurloos is, worden alle chloroformextracten bij elkaar gevoegd, met gedestilleerd water uitgeschud, daarna met 1/500—1/1000 normaal loog en ten slotte nog eens met gedestilleerd water. Deze aldus gereinigde chloroformoplossing vergelijkt men met een standaardoplossing, van de naar de voorschriften van Jolles uit indoxylzuur synthetisch bereide verbinding in chloroform. Deze quantitatieve bepaling is dus verre van eenvoudig, bovendien is de standaardoplossing niet in den handel verkrijgbaar, men zou deze dus zelf moeten bereiden, wat ook op groote praktische bezwaren stuit. Uit een

chemisch oogpunt is de methode misschien zuiver, voor klinische doeleinden is zij echter ongeschikt.

De methode van Rosenberg berust op het feit, dat men in 10 cc. van een vloeistof nog juist een positieve indicanreactie krijgt, als hierin 0.0032 mgr. indican aanwezig zijn.

Hij onteiwit het serum met gelijke deelen 20 % trichloorazijnzuur en bepaalt nu bij welke verdunning nog juist een positieve reactie is. De reactie wordt als volgt uitgevoerd: Bij 10 cc. filtraat voegt men 1 cc. 5 % thymolspiritus en 10 cc. Obermayer's reagens. Na 20 minuten schudt men uit met 2 cc. chloroform, wacht tot zich dit afgezet heeft en leest na $\pm$ ½ uur den uitslag af.

Was nu b.v. in 8 cc. filtraat verdund met 2 cc. water de reactie nog juist positief, dan bevatte dit filtraat 0.0032 mgr. indican.

8 cc. filtraat komen overeen met 4 cc. serum, zoodat 1000 cc. serum $\frac{1000}{4} \times 0.0032 = 0.8$ mgr. indican bevatten, d. i. dus 0.8 mgr. per Liter.

De voordeelen van deze methode boven die van Haas zijn dus duidelijk; zij is veel gemakkelijker uit te voeren en bovendien heeft men geen standaardoplossing noodig, die zoo moeilijk te verkrijgen is. Toch zijn er wel nadeelen aan verbonden; de bepaling van een grensreactie n.l. zal nooit tot zuivere quantitatieve resultaten voeren, daar altijd twee waarden gevonden worden, waartusschen de te bepalen indicanaemie ligt. In het bovengenoemde voorbeeld zal deze dus zijn tusschen 0.8 en 0.91 mgr/L, daar bij een verdunning van 7 cc. filtraat met 3 cc. water, overeenkomende met een

indicangehalte van 0.91 mgr./L. de reactie negatief uitvalt.

Niettegenstaande dit bezwaar is deze methode verreweg te verkiezen boven die van Haas en geeft praktisch voldoende uitkomsten.

Om nader te vermelden redenen heb ik ter onteiwitting van het serum absoluten alcohol gebruikt en wil nu de methode beschrijven, die ik bij mijn quantitatieve indicanbepalingen gebruikt heb.

Het bloed werd meestal tusschen 11 en 12 uur 's morgens afgetapt en nadat het een half uur bij kamertemperatuur had gestaan, werd het stolsel voorzichtig van den wand van het glas losgemaakt en voor een goede retractie van den bloedkoek in de ijskast geplaatst. Wanneer 's middags het serum zich goed had afgezet werden 20 cc. voorzichtig gedruppeld in een maatkolfje van 100, dat gedeeltelijk met absoluten alcohol was gevuld. Na flink schudden, vult men aan tot 100 cc. en wacht eenigen tijd. Men zal dan bemerken, dat de vloeistof zich gecontraheerd heeft, zoodat men opnieuw aanvult tot 100 cc. en daarna het eiwitneerslag affiltreert. Het filtraat behandelt men met enkele druppels alcoholische chloorzink oplossing (10 %), waardoor de rest van het eiwit neerslaat. Na filtreeren neemt men van het filtraat 75 cc., waarin dus de hoeveelheid indican van 15 cc. serum aanwezig is en dampt deze in tot 4 à 5 cc.

Dit residu wordt met ± 8 druppels 20% loodacetaat behandeld en verder aangevuld tot 15 cc., waarna men filtreert. Er loopt een waterhelder filtraat door, waarvan de concentratie van het indican dezelfde moet zijn als die van het serum, waarvan men is uitgegaan.

Later bleek mij, dat het na-onteiwitten met chloorzink overbodig is, het filtraat loopt zonder dit procédé even helder door.

Deze methode is vrij ingewikkeld; vooral het indampen van het alcoholfiltraat kost veel tijd, daar men steeds een wakend oog moet houden op stooten en overkoken van de vloeistof. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat, na de behandeling met loodacetaat, de vloeistof niet helder · wil doorloopen. Men kan dit meestal voorkomen, door na het indampen de vloeistof goed af te koelen en na het toevoegen van het loodacetaat ook nog eenigen tijd (± 15 minuten) met filtreeren te wachten.

Het Obermayer's reagens moet volgens opgave 2-4 gr. ferrichloride op 1000 cc. sterk zoutzuur (S. G. 1.19) bevatten. Ik gebruikte hiervoor 3 cc. Liquor Stypticus op 1000 cc. zoutzuur, waarin dus 2.25 gr. ferrichloride aanwezig waren, daar het Liquor Stypticus van onze pharmacopee 75 % ferrichloride bevat.

Men moet er nu voor zorgen, dat men niet te veel loodacetaat toevoegt, daar anders bij de behandeling met het Obermayer's reagens een neerslag ontstaat van loodchloride, dat het uitschudden met chloroform bemoeilijkt.

Rosenberg maakte nu, zooals reeds is medegedeeld, een afdalende reeks verdunningen, waarin hij de reactie van Jolles naging. Is er nu weinig indican in het serum aanwezig en wil men om de grensreactie te bepalen een afdalende reeks verdunningen maken, dan zal men zeer veel serum noodig hebben, men zou dan n.l. 10 + 9 + 8 + 7 enz. cc. filtraat moeten gebruiken. Ik

nam daarom in kleinere reageerbuisjes 2 cc. filtraat en deed verder in afdalende reeks verdunningsproeven, in dezelfde verhouding als door Rosenberg werd aangegeven doch met kleinere hoeveelheden. De grens van de reactie kon ik ook nu met voldoende zuiverheid bepalen.

Ter orienteering deed ik meestal een bepaling met 1 cc. alcohol-filtraat verdund met 1 cc. water. Na eenige oefening is uit de intensiteit van deze reactie wel te beoordeelen hoe sterk de indicanaemie is en lukt het weldra ongeveer bij de grens de juiste verdunningen te treffen.

Was nu de reactie vrij sterk positief, zoodat een verhooging van het indicangehalte van het serum verwacht mocht worden, dan maakte ik verdunningen volgens de oorspronkelijke methode van Rosenberg, daar dan reeds bij een verdunning van 2 cc. filtraat met 8 cc. water de reactie positief uitvalt. Dan waren de dikkere reageerbuizen van voordeel, daar hiermee gemakkelijker de grensreactie is te bepalen. Door het gebruiken van de kleine reageerbuisjes had ik het voordeel altijd in kleinere serumhoeveelheden (± 25 cc.) een bepaling te kunnen doen.

Voor de verdere uitvoering van de reactie heb ik geheel de methode van Rosenberg gevolgd, die hierboven is uiteengezet, zoodat ik volstaan kan met daarnaar te verwijzen. Alleen wil ik de aandacht vestigen op een bron van fouten, die op een verkeerde inrichting van de reactie van Jolles berust. De oude reactie op indican is die van Obermayer. Het filtraat van het serum wordt bij deze reactie met gelijke deelen Obermayer's reagens behandeld, en dadelijk met

chloroform uitgeschud. Het gevormde indigo-blauw gaat hierbij in de chloroform over. Deze reactie is volgens Rosenberg 3-4 maal zwakker dan die van Jolles.

Ik nam nu de volgende proeven:

1 deel serum-filtraat werd na toevoegen van 5% thymolspiritus met Obermayer's reagens behandeld en na 20 minuten uitgeschud met chloroform, waarin een duidelijk violette kleur optrad. Nam ik nu echter 1 deel serum-filtraat en voegde ik hierbij Obermayer's reagens, en *pas daarna* den thymolspiritus, dan was na 20 minuten de kleur van de uitgeschudde chloroform veel zwakker.

Klaarblijkelijk was dus eerst de reactie van Obermayer tot stand gekomen, d.w.z. indigoblauw was gevormd. Het indoxylzuur is dus zoover geoxydeerd, dat blijkbaar de reactie van Jolles met thymolspiritus niet meer tot stand komt. Men moet er dus aan denken, dat men *eerst* den thymolspiritus, *daarna pas* het Obermayer's reagens toevoegt.

Een tweede oorzaak, dat de reactie van Jolles verkeerde uitkomsten geeft, is het gebruik van joodkali. Deze stof, die voor de chronische bronchitis en voor de vaatafwijkingen van de nierlijders zoo vaak wordt toegediend, geeft bij de reactie van Jolles ook een rose tot violette kleur, waardoor de beoordeeling van het indicangehalte van het serum wordt beïnvloed. Men mag dus als men een quantitatieve indican-bepaling wil uitvoeren, geen joodkali aan de patiënten geven.

Gaan wij nu de resultaten na, verkregen in de filtraten van de verschillende onteiwittingsmiddelen. Vergeleken werd de onteiwitting door middel van aceton, sulfosalicylzuur, uranylacetaat, alcohol en trichloorazijnzuur.

Onteiwitting met *aceton* bleek reeds dadelijk ongeschikt voor een quantitatieve indicanbepaling; behandelt men deze stof met Obermayer's reagens en schudt men daarna uit met chloroform, dan gaat hierin een bruine tot zwarte kleur over, waardoor de beoordeeling van de reactie van Jolles onmogelijk wordt.

Het *sulfosalicylzuur* is een uitstekend onteiwittingsmiddel. Het eiwitneerslag kan gemakkelijk afgefiltreerd worden, het filtraat is mooi helder, soms met een paarsroode bijtint, en het leek mij in den beginne dan ook uitstekend geschikt voor een quantitatieve indicanbepaling. Onteiwit men echter het serum met gelijke deelen sulfosalicylzuur en vergelijkt men de reactie hierin met die van een trichloorazijnzuur-filtraat, dan blijkt, dat waar het sulfosalicylzuur-filtraat een negatieven uitslag geeft, deze in het trichloorazijnzuur-filtraat duidelijk positief is.

Om na te gaan of het sulfosalicylzuur een remmende werking op de reactie van Jolles uitoefent, nam ik proeven in urine, waaruit bleek, dat dit inderdaad het geval was. Voegde ik nu echter trichloorazijnzuur aan het mengsel toe, dan trad weer een duidelijke reactie op, zooals de volgende proeven bewijzen:

1. 1 deel urine + 2 deelen water duidelijk +
2. 1 deel urine + 1 deel water + deel sulfosalicylzuur nauwelijks +
3. 1 deel urine + 1 deel trichloorazijnzuur + deel sulfosalicylzuur duidelijk +

Het trichloorazijnzuur is dus in staat de remmende werking van het sulfosalicylzuur op te heffen. Ook in het serum kreeg ik dezelfde resultaten. Voegde ik n.l. aan het sulfosalicylzuur-filtraat, dat met water verdund

een negatieve reactie gaf, gelijke deelen trichloorazijnzuur toe, dan kreeg ik een duidelijke reactie. In het filtraat met sulfosalicylzuur is dus het indican wel aanwezig, maar het kan hierin alleen aangetoond worden, door toevoegen van trichloorazijnzuur. Voor een quantitatieve indicanbepaling in het serum is onteiwitting met sulfosalicylzuur daarom ongeschikt.

*Het uranylacetaat* werd door Oszacki gebruikt ter onteiwitting bij reststikstofbepalingen in het bloedserum. Men onteiwit het serum met gelijke deelen $1\frac{1}{2}$ % uranylacetaat, waarbij een mooi waterhelder filtraat verkregen wordt. Het filtreeren gaat echter langzaam, terwijl veel vloeistof in het geleiachtige neerslag boven het filter achterblijft. Wat de indicanreactie betreft, bleek mij, dat het filtraat dezelfde eigenschappen had, als het sulfosalicylzuur-filtraat; de reactie was zeer verzwakt, kon echter door trichloorazijnzuur aanmerkelijk versterkt worden. Onteiwitting met uranylacetaat was dus eveneens voor een quantitatieve indicanbepaling van het serum ongeschikt.

De onteiwittingsmethode met *alcohol* levert goede resultaten op, is echter, zooals ik aan het begin van dit hoofdstuk mededeelde, omslachtig. Toch zijn de meeste quantitatieve indicanbepalingen met deze methode uitgevoerd en wel om de volgende redenen. Nadat gebleken was, dat sulfosalicylzuur en uranylacetaat ongeschikt waren voor mijn doel, bleef mij de keus tusschen alcohol en trichloorazijnzuur. Deze laatste stof was in den tijd, dat ik met mijn proeven begon, bijna niet te verkrijgen, zoodat ik besloot mijn bepalingen met de alcohol-onteiwittingsmethode voort te zetten om

onderling vergelijkbare resultaten te krijgen. Het alcohol-filtraat geeft echter een zwakkere reactie dan het trichloorazijnzuur-filtraat en nu moest eerst worden uitgemaakt of deze zwakkere reactie toegeschreven moest worden aan de onteiwittingsmethode, doordat stoffen werden gebruikt, die evenals het sulfosalicylzuur of het uranylacetaat een remmende werking op de reactie uitoefenden. De alcohol zelf kwam hiervoor niet in aanmerking, wat blijkt uit de volgende proef:

Urine werd met alcohol verdund en daarna werd op een waterbad de alcohol weer verdampt en het residu met water tot het oorspronkelijke volume aangevuld. De indican-reactie was hierin even sterk als in de urine. De toevoeging van alcohol, met het daarop volgende koken en verdampen van deze stof, was dus niet van invloed op de intensiteit van de reactie.

Ten tweede zou het chloorzink remmend kunnen werken. Ook dit bleek niet het geval te zijn. In serum, waaraan ik chloorzink had toegevoegd, na de onteiwitting met alcohol, was de reactie even sterk als in serum zonder na-onteiwitting met chloorzink.

Ten derde zou het loodacetaat een invloed kunnen uitoefenen, maar contrôleproeven leerden mij, dat dit ook niet geval was. Urine, met loodacetaat ontkleurd, gaf een even sterke, ja zelfs mooiere reactie dan de niet ontkleurde urine.

Daar mij gebleken was, dat het trichloorazijnzuur de reactie in de filtraten met sulfosalicylzuur en uranylacetaat zoo versterkte, ging ik na, welken invloed het trichloorazijnzuur op de reactie in het alcohol-filtraat had.

Ik kreeg nu in eenzelfde serum de volgende resultaten:

1. 2 cc. trichloorazijnzuur-filtraat: duidelijk +, kleur roodviolet.
2. 1 cc. alcohol-filtraat + 1 cc. water [1]): duidelijk +, niet zoo sterk als 1, de kleur is meer blauwviolet.
3. 1 cc. alcohol-filtraat + 1 cc. trichloorazijnzuur: sterk +, sterker dan 1, de kleur is roodviolet.

Wij zien dus, dat het *trichloorazijnzuur een versterkende werking op de reactie van Jolles uitoefent.*

De onteiwitting met *trichloorazijnzuur* geeft een mooi waterhelder filtraat, dat uitstekend gefiltreerd kan worden; men moet er alleen voor zorgen, dat men eenigen tijd wacht, voordat men gaat filtreeren, daar anders het filtraat iets troebel is. Als onteiwittingsmiddel is het boven alle andere te verkiezen. Het filtraat geeft een zeer mooie indicanreactie, wat Rosenberg er waarschijnlijk toe geleid heeft, deze stof voor zijn quantitatieve bepalingen te gebruiken. Zooals ik reeds meegedeeld heb, geeft het trichloolazijnzuur-filtraat een sterkere indicanreactie dan alle andere filtraten, terwijl het ook in staat is deze reactie in andere filtraten te versterken.

Deze feiten waren voor mij een aanleiding om na te gaan, waarop deze invloed berust.

Wij kunnen ons nu de volgende vragen stellen:

1. Is er in het serum een stof, die met trichloorazijn-

---

[1]) Zooals uit de beschrijving van de onteiwitting met alcohol blijken kan, is de concentratie van het alcohol-filtraat gelijk aan die van het serum. Het trichloorazijnzuur-filtraat heeft daarentegen slechts de halve concentratie van het serum, daar dit met gelijke deelen trichloorazijnzuur is verdund. Bij bovenstaande vergelijkende proeven is dus een gelijke hoeveelheid indican aanwezig.

zuur en de reagentia van Jolles een soortgelijke kleurreactie geeft als het indican, waardoor een versterkte reactie wordt veroorzaakt?

2. Wordt door het trichloorazijnzuur de overgang van het indican in het chloroform bevorderd?

3. Wordt door het trichloorazijnzuur een nieuwe verbinding gevormd, die een sterkere reactie geeft dan die van Jolles?

ad. 1. Het is mij opgevallen, dat de reactie bij aanwezigheid van trichloorazijnzuur een meer roode kleur vertoonde. Deze andere tint zou veroorzaakt kunnen zijn door een stof, die met trichloorazijnzuur reageerde en ook in de chloroform overging. In het begin van mijn proeven heb ik gemeend, dat skatol hiervoor in aanmerking kwam. In het serum van een uraemischen patient, dat eenige dagen oud was, vond ik een duidelijk positieve skatolreactie. Werd n.l. het onteiwitte serum behandeld met sterk zoutzuur en natriumnitriet, dan trad een roode kleur op, die bij uitschudden overging in amylalcohol en spectroscopisch een breede band in het groen vertoonde. Het skatolrood, dat onder invloed van sterk zoutzuur en een oxydatie middel (hier ferrichloride) kan ontstaan, zou nu onder invloed van trichloorazijnzuur in de chloroform over kunnen gaan.

Over den aard van de stoffen, die in urine met sterke zuren en natriumnitriet een roode kleur geven, bestaat op het oogenblik nog veel onzekerheid. In de eerste plaats kunnen oxydatieproducten van het indican b.v. indigorubine en indigobruin ontstaan, die in chloroform oplosbaar zijn, evenwel niet in amylalcohol.

In de tweede plaat ontstaan de z.g. skatolkleurstoffen, die vroeger voor oxydatieproducten van het skatol golden. In den lateren tijd echter zijn deze stoffen, die wel in amylalcohol overgaan en spectroscopisch een absorptiestreep in het groen vertoonen, opgevat als oxydatieproducten van het indolazijnzuur en bekend geworden als urorosëïne en nephrorosëïne. Misschien zijn het deze stoffen, die ik in het serum van bovengenoemden patient kon aantoonen.

Uit een publicatie van Rosenberg [1]) bleek mij later, dat ook hij deze stoffen in het serum van uraemische patienten heeft gevonden. Bij een ureumgehalte van 4—6 ‰ kon hij altijd urorosëïne aantoonen. Laat men n.l. het trichloorazijnzuur-filtraat eenigen tijd staan, dan treedt hierin een roode kleur op, die met amylalcohol is uit te schudden en spectroscopisch waarschijnlijk als urorosëïne geïdentificeerd kan worden.

Het is mij niet gelukt in het serum van ernstige uraemische patienten deze stof aan te toonen, maar ik ging ook op andere wijze te werk.

De rose soms geelachtige tint van de filtraten, die Rosenberg aan het urorosëïne toeschrijft, is ook mij wel opgevallen, maar ik had dit eerder aan het soms zeer hooge indicangehalte toegeschreven. Behandelde ik deze filtraten met gelijke deelen sterk zoutzuur, waaraan een druppel ½ % natriumnitriet was toegevoegd, dan kreeg ik op enkele uitzonderingen na nooit een roode kleur, die in amylalcohol overging.

In elk geval is deze kleur niet aansprakelijk voor het

---

[1]) D. Med. Woch. 1919.

verschil in de indicanreactie, daar mij gebleken is, dat deze kleurstof onder invloed van tricholorazijnzuur niet overgaat in chloroform. Het meest overtuigende bewijs echter, dat geen andere stof de oorzaak is van een versterkte reactie, bestaat uit de proeven, die ik nam in een waterige indicanoplossing:

2 1/3 cc. waterige indicanoplossing + 2 1/2 cc. water gaven een duidelijke reactie, terwijl

2 1/3 cc. waterige indicanoplossing + 2 1/2 cc. trichloorazijnzuur een veel sterkere reactie gaven, zoodat men de werking van het trichloorazijnzuur aan een beïnvloeding van de reactie zelf moet toeschrijven.

ad. 2 en 3. Juist het bovengenoemde kleurverschil maakt een beslissing tusschen de 2de en 3de vraag mogelijk. Het komt mij n.l. het meest plausibel voor, de vorming van een nieuwe verbinding aan te nemen: hoe zou anders de meer roode kleur van het chloroformextract verklaard moeten worden?

Er zijn nog enkele feiten, die wijzen op een chemische inwerking van het trichloorazijnzuur. Laat men een trichloorazijnzuur-filtraat, waarin de reactie van Jolles duidelijk positief is, eenigen tijd staan en vergelijkt men daarna de sterkte van de reactie met die van het versche filtraat, dan is de reactie duidelijk in intensiteit afgenomen.[1]) Dit verschijnsel heeft niet plaats in een alcohol-filtraat, maar voegt men bij het alcohol-

[1]) Rosenberg deelt ook mede, in de M. med. Woch. 1916 No. 4, dat de reactie verdwijnt. Het is echter niet duidelijk of hij hierbij bedoelt uit het trichloorazijnzuurfiltraat of uit het serum. Mij is nu gebleken, dat in het serum de reactie langen tijd even sterk blijft (4 w[illegible]), in het trichloorazijnzuurfiltraat echter snel verdwijnt.

filtraat trichloorazijnzuur, dan verdwijnt na verloop van tijd ook hierin de reactie. Ik kan mij dit niet anders verklaren dan door aan te nemen, dat het trichloorazijnzuur op het indican heeft ingewerkt.

Om nu verder den invloed van het trichloorazijnzuur te onderzoeken, ging ik na of het in staat is in de chloroformoplossing van de zoutzure verbinding van 4cymol—2 indolignon, die volgens Jolles bij zijn reactie gevormd wordt, een sterkere reactie te veroorzaken. Daartoe schudde ik een chloroformextract, verkregen uit een alcohol-filtraat met de reactie van Jolles, uit met trichloorazijnzuur. De kleur veranderde hierdoor echter niet, zoodat ik op deze wijze geen invloed van het trichloorazijnzuur kon aantoonen.

Schudt men een dergelijk chloroformextract uit met water, zoodat het zoutzuur verwijderd wordt, dan neemt de chloroform een bruin-roode kleur aan. Dit berust volgens Jolles hierop, dat het 4cymol—2indolignon zelf gevormd wordt, dat in chloroform met deze kleur oplost. Door uitschudden van deze oplossing met zoutzuur gelukt het weer de violette verbinding van het zoutzure 4cymol-2indolignon in het chloroform te doen overgaan. De bovenstaande vloeistof is echter nog iets rood gekleurd, waaruit blijkt, dat het zoutzure 4cymol-2indolignon èn in zoutzuur èn in chloroform oplosbaar is. Het hangt klaarblijkelijk van den graad van oplosbaarheid van deze verbinding in de twee stoffen af, hoeveel in het bovenstaande zoutzuur zal achterblijven.

Ik pipetteerde dit nu af en voegde aan de afgepipetteerde vloeistof trichloorazijnzuur toe. Na uitschudden met chloroform bleek alles hierin overgegaan te zijn,

met een rood-violette kleur, terwijl de bovenstaande vloeistof geheel ontkleurd was. Schudde ik nu een oplossing van het neutrale 4cymol-2indolignon in chloroform met trichloorazijnzuur uit, dan nam de chloroform dezelfde rood-violette kleur aan. Er was dus een verbinding gevormd van 4cymol-2indolignon met trichloorazijnzuur, die in chloroform met een rood-violette kleur oplost.

Wij zien dus, dat het trichloorazijnzuur niet reageert met de zoutzure verbinding, opgelost in chloroform, daar geen kleurverandering optreedt in deze oplossing door uitschudden met trichloorazijnzuur.

Is het zoutzure 4cymol-2indolignon echter opgelost in zoutzuur, dan werkt het trichloorazijnzuur hier wel op in en ontstaat de verbinding met trichloorazijnzuur, die in chloroform met een rood-violette kleur oplost. Ik nam nu de volgende proef:

In een waterige indicanoplossing deed ik de reactie van Jolles en schudde herhaalde malen met chloroform uit, totdat het laatste extract geen waarneembare kleur meer aannam. Nu voegde ik trichloorazijnzuur toe aan de bovenstaande vloeistof; na doorschudden trad nog een sterk rood-violette kleur in de chloroform op. Wij zien dus, dat het zoutzure 4cymol-2indolignon, dat in de bovenstaande vloeistof was achtergebleven, met het trichloorazijnzuur een verbinding heeft aangegaan, die door haar betere oplosbaarheid in chloroform en door haar sterke kleurreactie nog in chloroform is aan te toonen, waar de zoutzure verbinding een negatieven uitslag geeft.

Ten slotte bepaalde ik in een alcoholfiltraat de grens waar de reactie van Jolles nog juist positief was. Voegde ik nu trichloorazijnzuur toe bij een iets lagere concentratie,

waar dus de chloroform geen kleur had aangenomen, dan trad hierin nog een duidelijk rood-violette kleur op.

Door deze reacties is het nu mogelijk een verklaring te geven van den invloed van het trichloorazijnzuur. Wij kunnen ons dit n.l. als volgt voorstellen. Bij het uitschudden van de zoutzure verbinding van 4cymol-2indolignon, die bij de reactie van Jolles gevormd wordt, met chloroform, gaat niet alles hierin over, maar een gedeelte blijft achter in het bovenstaande zoutzuur van Obermayer's reagens. Bij aanwezigheid van trichloorazijnzuur wordt nu in de bovenstaande vloeistof naast de zoutzure verbinding ook de trichloorazijnzure verbinding gevormd, die, veel beter in chloroform oplosbaar, daar geheel in overgaat. Daar deze verbinding een rood-violette kleur geeft, is het verschil in kleur door de aanwezigheid van trichloorazijnzuur verklaard.

Bepaalt men nu in een alcoholfiltraat de grensreactie, dan zal op het punt, waar deze negatief uitvalt, toch nog een kleine hoeveelheid zoutzure 4cymol-2indolignon in de bovenstaande vloeistof aanwezig zijn. Voegt men nu trichloorazijnzuur toe, dan gaat deze rest verder in de chloroform over, waardoor wij in staat zijn bij nog sterkere verdunning een positieve reactie te krijgen.

De invloed van het trichloorazijnzuur berust dus inderdaad op de vorming van een nieuwe verbinding, die door haar rood-violette kleur een andere tint aan de reactie van Jolles geeft en door haar grootere oplosbaarheid in chloroform nog bij sterkere verdunning is aan te toonen, dan de zoutzure verbinding. Natuurlijk zal een chemische analyse de samenstelling van deze verbinding moeten uitmaken.

Ten slotte heb ik nagegaan hoeveel trichloorazijnzuur noodig is om die versterkende werking uit te oefenen. Ik nam daartoe de volgende proeven in een urine, waarin veel indican aanwezig was.

1. 0.1 cc. urine +1.9 cc. water.
2. 0.1 „ „ +1.7 „ „ +0.2 cc. 20% trichloorazijnzuur
3. 0.1 „ „ +1.5 „ „ +0.4 „ „
4. 0.1 „ „ +1.3 „ „ +0.6 „ „
5. 0.1 „ „ +1.1 „ „ +0.8 „ „
6. 0.1 „ „ +0.9 „ „ +1.0 „ „

Reeds bij de tweede proef was de reactie versterkt, en wel in gelijke mate als bij de andere proeven, zoodat slechts 2% trichloorazijnzuur noodig is om de reactie van Jolles te versterken. Om na te gaan, hoe de versterkende werking bij verdere verdunning zou zijn, ging ik uit van een 2% trichloorazijnzuur-oplossing en nam in een alcohol-filtraat van serum, waarvan het indicangehalte sterk verhoogd was, de volgende proeven;

1. 0.2 cc. alcohol-filtraat +1.8 cc. water
2. 0.2 „ „ +1.6 „ „ +0.2 cc trichloorazijnzuur 2%
3. 0.2 „ „ +1.4 „ „ +0.4 „ „
4. 0.2 „ „ +1.2 „ „ +0.6 „ „
5. 0.2 „ „ +1.0 „ „ +0.8 „ „
6. 0.2 „ „ +0.8 „ „ +1.0 „ „
7. 0.2 „ „ +0.6 „ „ +1.2 „ „
8. 0.2 „ „ +0.4 „ „ +1.4 „ „
9. 0.2 „ „ +0.2 „ „ +1.6 „ „
10. 0.2 „ „ +1.8 „ „

Het bleek nu, dat reeds bij de 2de proef, de reactie iets versterkt was, langzamerhand echter werd de reactie sterker, tot bij 6, waar zij een intensiteit had, gelijk aan de verdere proeven met sterkere trichloor-azijnzuur-concentratie. In de 6de proef is aanwezig 1 cc. van een

2 % trichloorazijnzuur oplossing op 2 cc. verdunning, dus 1 % trichloorazijnzuur, wat voldoende is om de reactie maximaal te versterken.

Ik wil nu nog even ingaan op de quantitatieve verschillen, die verkregen worden met de onteiwitingsmethode met alcohol en trichloorazijnzuur.

Vergelijken wij nl. de resultaten verkregen in deze twee filtraten van eenzelfde serum, dan krijgen wij de volgende waarden:

| Geval No. | Indicangehalte van het alcohol-filtraat | Indicangehalte van het trichloorazijnzuur-filtraat |
|---|---|---|
| 30 | 2.66 mgr./L. | 4.— mgr./L. |
| 23 | 6.4 mgr./L. | 10.6 mgr./L. |
| 30 | 10.— mgr./L. | 16.— mgr./L. |
| 34 | 3.2 mgr./L. | 4.2 mgr./L. |
| 36 | 10.6 mgr./L. | 16.— mgr./L. |
| 38 | 6.4 mgr./L. | 8.4 mgr./L. |
| 37 | 10.6 mgr./L. | 16.— mgr./L. |

Hieruit blijkt dus, dat in het trichloorazijnzuur-filtraat de reactie ± 1.6 maal sterker is dan in het alcohol-filtraat.

Dergelijke proeven leerden mij eveneens, dat het trichloorazijnzuur in staat is de reactie in het alcohol-filtraat ongeveer 3 maal te versterken. Het alcohol-filtraat geeft dus na toevoeging van trichloorazijnzuur een sterkere reactie dan het trichloorazijnzuurfiltraat. Ik kan dit alleen verklaren door aan te nemen, dat in het alcoholfiltraat meer indican overgaat dan in het trichloorazijnzuur-filtraat, terwijl bij dezelfde hoeveelheid indican het trichloorazijnzuur een sterkere reactie geeft.

Hieruit volgt, dat Haas door onteiwitting met alcohol de beste methode heeft gevolgd voor een quantitatieve indicanbepaling. Het is wel mogelijk door toevoeging van trichloorazijnzuur een nog sterkere reactie in het filtraat te verkrijgen, maar dan is de door hem gebruikte standaardoplossing ter vergelijking ongeschikt en zou men een nieuwe standaardoplossing, waaraan bij de bereiding trichloorazijnzuur is toegevoegd, moeten gebruiken.

De uitkomsten, die ik in alcohol-filtraten met de methode van Rosenberg verkreeg, zijn dus te vergelijken met de resultaten van Haas.

Welke zijn nu de praktische resultaten van deze waarnemingen?

In het vorige hoofdstuk heb ik in den breede besproken, dat Rosenberg met zijn methode hoogere indicanwaarden in het bloedserum vond dan Haas. Daardoor kwam Rosenberg ertoe, de grens, waarboven een voor nierlijden karakteristieke indicanaemie is, hooger te stellen dan Haas. Waar hij pas een indicangehalte van het serum van 2.5—3 mgr/L als abnormaal beschouwde, stelde Haas deze grens op 1.4—1.6 mgr/L. Behalve door de techniek, die ik reeds besproken heb, onderscheidden zich hun methoden door de stof, waarmede het serum wordt onteiwit. Rosenberg gebruikte trichloorazijnzuur, Haas onteiwitte het serum met alcohol. Ik vond nu, dat hierdoor verschillen ontstaan, waarbij het trichloorazijnzuurfiltraat een 1.6 maal sterkere reactie geeft dan het alcoholfiltraat. Wil men dus de cijfers van Rosenberg met die van Haas vergelijken, dan moet men hiermede rekening houden.

De grens, die Rosenberg gevonden heeft, moet dan door 1.6 gedeeld worden en dan vinden wij een waarde van $\frac{2.5-3}{1,\ 6} \equiv$ 1.5—1.8 mgr/L., een grens, die met die Haas overeenkomt.

Gaan wij echter verder de getallen na, die Rosenberg gevonden heeft bij nierpatiënten, die een z.g. toxische uraemie hadden, waarbij dus in het serum een ureumretentie aangetoond kan worden, dan vinden wij dikwijls getallen tusschen 1.6 en 2.5 mgr/L. Daar deze cijfers door 1.6 gedeeld moeten worden, krijgen wij waarden van 1—1.57 mgr/L, indicanaemieën dus, die beneden de grens zijn, die door Haas werd aangegeven.

Het verschil in de resultaten van Haas en Rosenberg bestaat nu uit het volgende. Gevallen van nierlijden, die een verhoogd ureumgehalte van het bloedserum vertoonen, hebben volgens Haas *altijd* een indicanaemie boven 1.4 mgr/L.; Rosenberg daarentegen vindt in dergelijke gevallen ook waarden *beneden* deze grens, als men in aanmerking neemt, dat zijn bepalingen met trichloorazijnzuur zijn verricht en daarmede rekening houdt bij de beoordeeling van zijn uitkomsten.

Ten slotte wil ik nagaan of het aantoonen van een hyperindicanaemie ook waarde heeft in de praktijk. De methode, die ik gevolgd heb, is vrij omslachtig; de ingewikkelde onteiwittingsmethode en het daarop volgende bepalen van de grensreactie nemen veel tijd in beslag. Bovendien heeft men vrij groote serumhoeveelheden noodig ($\pm$ 20 cc).

De methode van Haas is nog ingewikkelder en dit bezwaar werd door hem ook wel gevoeld. Hij gaf daarom een grensreactie aan, waarbij een positieve

uitslag een hyperindicanaemie zou aantoonen. Hij beschrijft zijn reactie als volgt: [1])

„Zu der Enteiweissung des Serums eignete sich von den verschiedensten durchprobierten Fällungsmitteln am besten die Trichloressigsäure, da sie nicht nur ein rasches und wasserklares Filtrieren garantiert und ein gutes Absetzen des Chloroforms nach durchschütteln desselben mit dem Reaktionsgemisch ermöglicht, *sondern auf die Farbenbildung bei der Jolles'schen Reaktion einen besonderen vorteilhaften Einfluss hat.* (Cursiveering van mij). Ich versetzte im Reagenzglas je 2 und 1.5 cc. Serum mit derselben Menge Wasser und dem doppelten Volumen 20 proz. Trichloressigsäure, schüttelte gut durch und filtrierte vom Niederschlag durch ein Faltenfilterchen möglichst quantitativ ab. Nach Zugeben von etwa 7 Tropfen 5 proz. alkoholische Thymollösung und Durchschütteln wird dasselbe Volumen konzentrierter Salzsäure in der Eisenchlorid von 5 Prom. gelöst ist, dem Filtrat beigemengt und ebenfalls durchgeschüttelt. Sodann wird das Gemisch 2 Stunden stehen gelassen und nach dieser Zeit mit 2 cc. Chloroform kräftig durchgeschüttelt. Die Ablesung der Proben erfolgt eine halbe Stunde nach dem Ausschütteln des Chloroforms. Ist das Chloroform bei Verwendung von $1\frac{1}{2}$ cc. Serum soeben rosa-violett verfärbt, so handelt es sich eindeutig um eine beginnende Niereninsuffizienz. Verhält sich das Chloroform bei Verwendung von 2 cc. Serum in demselben Sinne, so handelt es sich, beim Fehlen oder Vorhandensein einer nur leichten Indikanurie im Harn

[1]) Münch. Med. Wochenschr. 1917 no. 42.

(beim Prüfen mit Obermayer's Reagens) ebenfalls um eine Retentionserscheinung".

Berekent men nu het indicangehalte van het serum, als wij de proef inrichten zooals Haas aangeeft, dan vindt men een indicanaemie van 1.6 mgr/L. [1]), d. i. juist de grens, die Haas aangegeven heeft bij zijn quantitatieve bepalingen. Waarschijnlijk heeft hij deze reactie empirisch gevonden; hij heeft wel waargenomen, dat het trichloorazijnzuur een mooie reactie geeft, dat er echter quantitatieve verschillen door de aanwezigheid van trichloorazijnzuur ontstaan is hem blijkbaar niet bekend. Het is wel opvallend, dat hij juist een empirische grensreactie opgeeft, die precies met mijn quantitatieve vergelijkingen overeenkomt.

Het quantitatieve affiltreeren uit een dik eiwitneerslag lijkt mij echter een bezwaar van de reactie en ik zou willen voorstellen deze als volgt te wijzigen:

Men onteiwit 3 à 4 cc. serum met gelijke deelen 20 % trichloorazijnzuur; van het filtraat worden $2^1/_2$ cc. verdund tot 10 cc. met gedestilleerd water.

Daarna voegt men 1 cc. 5 % thymolspiritus toe en 10 cc. Obermayer's reagens. Na 2 uur schudt men uit met 2 cc. chloroform en leest na $^1/_2$ uur het resultaat

---

[1]) Haas neemt $1^1/_2$ cc. serum + $1^1/_2$ cc. water + 3 cc. trichloorazijnzuur; stel, dat van deze 6 cc. na filtreeren 5 cc. filtraat doorloopen, dan zijn hierin aanwezig $1^1/_4$ cc. serum. Deze geven een juist positieve reactie in 2 cc. chloroform, als hierin 0.0032 mgr. indican aanwezig zijn. In 1000 cc. serum zijn dan $\frac{1000}{1^1/_4} \times 0.0032 =$ 2.56 mgr. indican. Daar echter het trichloorazijnzuur-filtraat werd gebruikt, waardoor de reactie 1.6 maal versterkt wordt, is er slechts een indicangehalte van $\frac{2.56}{1.6} =$ 1.6 mgr./L.

af. Is de chloroform zwak rose gekleurd, dan is een lichte verhooging van de indicanaemie aanwezig. Spoedig leert men uit de intensiteit van de reactie de sterkte van de hyperindicanaemie beoordeelen. Wil men spoedig een oordeel krijgen over den toestand van den patient, dan is het voldoende om reeds na 20 minuten met chloroform uit te schudden. Een duidelijke verhooging is ook nu reeds gemakkelijk aan te toonen.

Wij zien dus, dat het trichloorazijnzuur een goed onteiwittingsmiddel is voor de indicanreactie in het bloedserum, als men rekening houdt met de quantitatieve verschillen, die door zijn aanwezigheid ontstaan.

Wordt dit gedaan, dan bezitten wij in de bovengenoemde grensreactie een uiterst gemakkelijk middel om snel een oordeel te vormen over den toestand van onze nierpatienten.

**Ureumbepalingen.**

In de gevallen, waarbij dit van belang was, heb ik tegelijk met de indicanaemie ook het ureumgehalte van het serum bepaald, om te vergelijken of de retentie van deze twee stoffen met elkander parallel ging.

Voor deze ureumbepaling gebruikte ik de broomloogmethode in den ureometer van Ambard en Hallion, die in het reeds aangehaalde proefschrift van Hijmans uitvoerig is beschreven en tegenwoordig in de klinieken algemeen wordt toegepast. Zij berust op de ontleding van het ureum door de broomloog, waarbij de vrijgekomen hoeveelheid stikstof wordt gemeten en daaruit het ureumgehalte wordt berekend. De methode geeft voor klinische doeleinden goede resultaten, zooals in

bovengemeld proefschrift is uiteengezet. Ik volsta er dan ook mee daar naar te verwijzen; alleen wil ik ingaan op de resultaten, die ik verkregen heb met de verschillende onteiwittingsmiddelen, die uiteenloopende uitkomsten gaven.

Ik heb daarbij weer de resultaten vergeleken na onteiwitting met alcohol, sulfosalicylzuur, uranylacetaat en trichloorazijnzuur. Onteiwit men het serum met de dubbele hoeveelheid absoluten alcohol en bepaalt men het ureumgehalte van het filtraat, dan kunnen hierbij verschillende fouten optreden. Mengt men n.l. het alcohol-filtraat met het water in den ureometer, dan heeft reeds een gasontwikkeling plaats, onafhankelijk van de toevoeging van de broomloog. Draagt men er nu geen zorg voor, dat deze gasontwikkeling afgeloopen is, voordat de broomloog wordt toegevoegd, dan krijgt men vrij belangrijke verschillen. Ik vond b.v. in zoo'n geval 2.68 % ureum, terwijl in het alcoholfiltraat zooals ik voor een indicanbepaling in het serum gebruikte, waaruit dus de alcohol verdampt was, het ureumgehalte 2.3 % bedroeg. Bovendien bleek mij, dat er nog twee factoren zijn, waardoor een verhoogde uitkomst van de ureumbepaling veroorzaakt wordt. In de eerste plaats is het filtraat na de onteiwitting niet eiwitvrij. Door ontleding van dit eiwit zou nog een gasontwikkeling veroorzaakt kunnen worden. In de tweede plaats gaf de alcohol, die ik gebruikte, bij toevoeging van de broomloog ook een geringe gasontwikkeling. Door deze beide factoren kan dus een verhoogde uitkomst verkregen worden. Wil men dus met alcohol onteiwitten, dan doet men goed, deze eerst op het waterbad te

verdampen, (waarbij ook het overgebleven eiwit neerslaat) en in het residu de ureumbepaling uit te voeren. Het filtraat, dat ik voor mijn quantitatieve indicanbepaling gebruikte, gaf dan ook goede uitkomsten.

De methode wordt dan echter omslachtig en zooals uit het volgende blijken zal, zijn er andere stoffen, die gemakkelijker tot het doel leiden.

Het *trichloorazijnzuur* is door Hijmans bij zijn onderzoekingen gebruikt. Het geeft uitstekende resultaten, daar het echter spoedig na het begin van mijn proeven niet meer te verkrijgen was, ben ik tot andere onteiwittingsmiddelen overgegaan.

Het *sulfosalicylzuur* wordt algemeen opgegeven als een goed onteiwittingsmiddel voor een ureumbepaling in het bloedserum. Vergelijkende proeven leerden mij echter het tegendeel. Herhaalde malen is mij gebleken, dat het sulfosalicylzuur-filtraat een veel geringere gasontwikkeling geeft dan andere filtraten. In het serum van geval no. 19 vond ik b.v. bij onteiwitting met sulfosalicylzuur 1 $^0/_{00}$ ureum, terwijl in het alcohol-filtraat het ureumgehalte 2.3 $^0/_{00}$ bedroeg.

Vergelijken wij in het serum van patient V. (geval no. 30) het ureumgehalte na onteiwitting met verschillende stoffen, dan vinden wij:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| na onteiwiting | met | alcohol | een ureumgehalte | van | 2.02$^0/_{00}$ |
| „ „ | „ | trichloorazijnzuur | „ „ | „ | 1.98$^0/_{00}$ |
| „ „ | „ | uranylacetaat | „ „ | „ | 1.98$^0/_{00}$ |
| „ „ | „ | sulfosalicylzuur | „ „ | „ | 0.98$^0/_{00}$ |

Ik deed nu de volgende vergelijkende bepalingen: Eén deel sulfosalicylzuur-filtraat werd verdund met één deel trichloorazijnzuur en het mengsel werd in den

ureometer gedaan. Ik vond nu, dat de gasontwikkeling hieruit overeen kwam met een ureumgehalte van 1.32‰.

Nam ik daarentegen een deel trichloorazijnzuur-filtraat en voegde ik hieraan een gelijke hoeveelheid sulfosalicylzuur toe, dan vond ik bij een zelfde bepaling een ureumgehalte van 1.04‰.

Gaan wij uit van een ureum-oplossing en verdunnen wij deze met gelijke deelen van de verschillende onteiwittingsmiddelen, dan kunnen wij geen invloed van deze stoffen waarnemen. Ook ureumbepalingen in urine, verdund met deze stoffen, gaven geen verschillende uitkomsten.

Wij zien dus, dat alleen bij *onteiwitting* met sulfosalicylzuur een lagere waarde van het ureumgehalte van het serum wordt gevonden, waarbij het sulfosalicylzuur een remmende werking heeft op de gasontwikkeling, die door toevoeging van trichloorazijnzuur voor een gedeelte kan worden opgeheven. Wat hiervan de verklaring is, weet ik niet.

*Onteiwitting met sulfosalicylzuur is dus ongeschikt voor een ureumbepaling in het serum.*

Nadat ik deze verschillen gevonden had, heb ik voor de onteiwitting het *uranylacetaat* gebruikt, dat dezelfde uitkomsten geeft als het trichloorazijnzuur, zooals latere contrôles leerden.

Vóórdat ik overga tot het mededeelen van de door mij onderzochte ziektegevallen, wil ik het functioneel nieronderzoek beschrijven, dat bij sommige patienten werd toegepast.

Ik volgde hierbij de voorschriften van Strausz, die

op denzelfden dag een verdunnings-proef met een concentratie-proef verbond.

Den avond vóór het onderzoek krijgt de patient inplaats van het gewone avondeten twee eieren met 1 gr. zout, één broodje en 200 cc. thee.

Daarna mag hij niets meer gebruiken. Den volgenden morgen moet hij om 6 uur en om 7 uur wateren, daarna laat men hem 1 L. water of slappe thee drinken, waarbij hij niets mag eten. De vier volgende uren vangt men de urine op en om 11 uur krijgt de patient 100 gr. brood, 100 gr. kaas en 1 gr. keukenzout, terwijl hij nu niets meer mag drinken. Men bewaart nu de urine-porties van 1 uur, 4 uur en 7 uur. Om 1 uur krijgt de patient 3 eieren met 1 gr. zout en om 4 uur weer 100 gr. brood, 100 gr. kaas en 1 gr. zout. In de verschillende urine-porties bepaalt men het quantum, het soortgelijk gewicht, het keukenzout- en het ureumgehalte.

Een normaal persoon moet in de eerste vier uren de hoeveelheid water, die hij nuchter gedronken heeft, uitscheiden; het soortelijk gewicht en het gehalte aan keukenzout en ureum daalt daarbij in evenredigem ate. Men krijgt hierbij dus een indruk of de nier in staat is voldoende water uit te scheiden. Normaliter daalt het soortelijk gewicht tot 1002—1004.

Om 11 uur begint de concentratie-proef, waarbij nagegaan wordt of de nieren in staat zijn bij vocht-onthouding de urine in voldoende mate te concentreeren; het S.G. moet daarbij tot 1025—1030 stijgen. Door het gehalte aan keukenzout en ureum kan men bepalen of het uitscheidingsvermogen van de nier t.o.v. deze stoffen geleden heeft.

Later hoop ik nog even in te gaan op de resultaten, die bij dit functioneel nieronderzoek worden verkregen; ik wil nu echter nog wijzen op enkele voorzorgen, die in acht moeten worden genomen.

Is de patient n.l. in een stadium, waarin hij zijn oedemen verliest, dan krijgt men geen goeden indruk van de nierfunctie. Zoo'n patient zal meer water uitscheiden dan overeenkomt met de toegevoerde hoeveelheid, terwijl ook het gehalte van de urine aan keukenzout en ureum door dezen factor zal worden beïnvloed.

Omgekeerd zullen in een stadium, waarbij oedemen gevormd worden, ook verkeerde resultaten verkregen worden. Men doet dus goed, slechts dan een functioneel nieronderzoek te verrichten, wanneer men kan verwachten, dat de patient zich bevindt in een toestand, waarbij een vaste verhouding bestaat tusschen de opgenomen en uitgescheiden stoffen. Ik heb hiermede rekening gehouden, door het onderzoek alleen dan te verrichten, als de patient genezen was van een acute aandoening of van een exacerbatie van een chronische nephritis.

# HOOFDSTUK III.

## Ziektegevallen.

*A. Patienten zonder nieraandoeningen.*

1. J. S. 14 jaar. Diagnose: Hirschsprung'sche ziekte.

Patient klaagt sinds jaren over buikpijn. De ontlasting is onregelmatig, hij heeft veel last van obstipatie. Daarbij treden borrelingen in den buik op, die dan opgezet is.

Bij onderzoek bestaat er sterk meteorisme, terwijl er een zichtbare darmperistaltiek is, gaande van het colon ascendens langs het colon transversum naar het colon descendens.

In de urine is een sterk positieve Obermayer'sche reactie. Verder zijn geen bijzonderheden te vermelden.

Het indicangehalte van het serum bedraagt 0.4 mgr/L.

Bij een patient met Hirschsprung'sche ziekte, met verhoogde eiwitrotting in de darm, bestaat dus geen hyperindicanaemie niettegenstaande de urine een sterke indicanreactie vertoont.

2, F. K. 22 jaar. werkster. Peritonitis localis.

Patiente heeft vier weken geleden pijn gekregen in den linker onderbuik. De pijn was voortdurend, straalde naar de lendenen uit. Het abdomen was daarbij opgezet, terwijl patiente veel last had van borrelen in den buik en van zeer tragen stoelgang, die pijnlijk was. Zij geeft aan, dat zij ook koorts heeft gehad. De eetlust was slecht, patiente was vaak misselijk, heeft echter niet gebraakt. Zij voelt zich zwak, maar heeft verder geen klachten.

In de longen zijn geen afwijkingen. Het hart is volkomen normaal. De buik is opgezet, beweegt weinig bij de ademhaling, terwijl er bij percussie een demping bestaat in het linker hypochondrium ±handbreedte boven het Lig. Pouparti.

Geen demping in de flanken. Bij palpatie geeft patiente drukpijn aan in de linker lendenstreek en het linker hypochondrium boven de demping, waar een duidelijke défense musculaire bestaat en een infiltraat te voelen is, dat zich ongeveer tot navelhoogte uitstrekt. Bij rectaaltoucher zijn geen afwijkingen te voelen. Ook de genitalia interna zijn normaal.

In de urine is een zeer sterke Obermayer'sche reactie, verder geen afwijkingen.

Het bloedserum bevat 0.71 mgr/L. indican. De Wassermann'sche reactie is negatief. Onder rust en resorbeerende therapie (ijsblaas, Priesznitz) daalt de koorts, de subjectieve en objectieve symptomen gaan terug. Wel blijft patiente over pijn in de linker lendenstreek klagen. Objectief was echter niets meer te vinden. Na 3 weken bedraagt het indicangehalte van het bloed 0.32 mgr/L.

De diagnose was in dit geval moeilijk, de symptomen geleken het meest op het z.g. „plastron abdominal", van salpingitis waren echter geen verdere verschijnselen aanwezig. Wij vinden dus in een geval van locale peritonitis met obstipatie, dat aanleiding geeft tot sterke indicanurie, in het bloedserum 0.71 mgr/L. indican; nadat de bovengenoemde verschijnselen zijn teruggegaan bedraagt de indicanaemie 0.32 mgr/L.

3. G. de J. 22 jaar. Sublimaat vergiftiging.

Patiente heeft 18-3-'19 één sublimaatpastille ingenomen. Tien minuten daarna heeft zij gebraakt. Zij weigerde een maagspoeling, maar heeft na een apomorphine-injectie verscheidene malen gebraakt.

Patiente vertoonde geen symptonen van een kwik-intoxicatie behalve een zeer lichte voorbijgaande albuminurie. Het functioneel nieronderzoek was normaal.

Het ureumgehalte van het serum bedroeg twee dagen na opname $0.3^0/_{00}$, de indicanaemie was 0.32 mgr/L.

4. de J. 36 jaar, lichtgas-intoxicatie.

Patiente wordt in bewusteloozen toestand opgenomen.

Tentamen suicidii door lichtgasvergiftiging. Therapeutisch wordt een venae-punctie gedaan. In aansluiting aan de gasvergiftiging treedt een motorische aphasie op, die langzamerhand verbetert. Geen organische afwijkingen. Urine, albumen +. Sediment: enkele roode en witte bloedlichaampjes, enkele korrelcylinders. Later geen afwijkingen meer in de urine. Het ureumgehalte van het serum bedraagt 0.23‰. Het indicangehalte is 0.8 mgr/L.

5. J. v. 't V. 64 j. Aorta-insufficientie + mitraal-insufficientie.

Patiente klaagt sinds drie maanden over benauwdheid, vooral bij inspanning. Zij is kortademig en moet hoesten. Bovendien heeft zij last van hartkloppingen.

Eenige dagen geleden zijn deze klachten erger geworden en kreeg patiente heftige pijn in de hartstreek, die uitstraalde naar den linkerarm. Zij heeft reeds geruimen tijd last van koude handen en voeten. Nooit heeft zij iets van oedemen gemerkt. Zij heeft geen hoofdpijn, de eetlust is slecht. Ontlasting traag. Geen mictie-klachten. Behalve een lichte diffuse bronchitis bestaan geen afwijkingen in de longen. Het hart is sterk hypertrophisch. Er bestaat een aorta-insufficientie met een mitraal-insufficientie. De bloeddruk is 150 mill. kwik. Patiente heeft een uitgebreide arterio-sclerose. In de urine zijn geen afwijkingen. Geen oedemen. De Wassermann'sche reactie in het bloed is negatief.

Het ureumgehalte van het bloedserum is 0.3‰, het indicangehalte bedraagt 0.8 mgr/L.

6. J. V. 68 jaar, conus-leasie.

Patient wordt opgenomen op de neurologische afdeeling voor een conus-laesie; hij klaagt echter ook over hoofdpijn en braken, klachten, die op een nieraandoening zouden kunnen wijzen. In de urine is geen eiwit. Het S.G. bedraagt 1016, de diurese is 1500 c.c. per dag. In het sediment zijn geen afwijkingen. Hart en longen zijn normaal. Het oogonderzoek geeft beiderzijds gekronkelde vaten te zien, terwijl de

rechter papil misschien iets wazig is. Mij werd verzocht het ureumgehalte te bepalen. Dit bedroeg 0.5‰, terwijl het indicangehalte van het serum 0.5 mgr/L. was.

7. I. S. 48 jaar. Myodegeneratio cordis.

Patiente klaagt over heftige benauwdheid, hartkloppingen en pijn in de hartstreek. Zij heeft last van dikke beenen, kan den laatsten tijd niet meer werken. Voor zes jaar is zij in het gasthuis geweest, had toen last van pijnlijke gewrichten. Sinds dien tijd is zij aan het sukkelen gebleven. Daarvoor was zij altijd gezond.

Bij binnenkomst is patiente zeer dyspnoeisch en cyanotisch. Zij is niet icterisch. De pols is inaequaal, irregulair, de bloeddruk bedraagt 160 m.M. kwik. Er bestaat oedeem van de onderste extremiteiten.

Het hart is vergroot naar links. Soms wordt galop-rythmus waargenomen. In de longen bestaat boven de linker onderkwab een demping met bronchiaalademen en rhonchi. Patiente geeft haemorrhagische sputa op. De lever is vergroot, drukpijnlijk, niet hobbelig. De milt is onder den ribbenboog palpabel. Urine: albumen +, in het sediment zijn korrelcylinders, roode en witte bloedlichaampjes.

De algemeene toestand van patiente gaat achteruit. Ze krijgt meer oedemen. Aan het hart worden pericarditische wrijvingsgeruischen waargenomen. Er treedt icterus op.

Patiente wordt verward: hallucineert, heeft rededwang en bewegingsdrang. Tenslotte wordt patiente comateus en succombeert. Tien dagen voor den dood bedraagt het ureumgehalte van het serum 0.7 ‰. Het indicangehalte is 0.32 mgr/L.

In het serum zijn het galkleurstof- en urobilinegehalte verhoogd.

Sectie-verslag 5206: In de longen zijn multipele infarkten. De linker pleura bevat ± 100 cc. bloederig vocht.

Er bestaat een pleuritis.

Het pericard is op enkele plaatsen met fibrinevlokken

bedekt. Het hart is vergroot, vooral naar links. Er wordt een myocarditis fibrosa gevonden. Er bestaat een aneurysma cordis met een thrombose erin.

De lever vertoont lichte stuwing.

In beide nieren bestaat wat troebele zwelling. De linker nier heeft een kastanjegroot en enkele boongroote anaemische infarkten met haemorrhagischen zoom. De kapsel laat goed los, het oppervlak is glad. Gewicht 250 gr.

In de art. pulmonalis is een embolus met onregelmatig oppervlak naar de hartzijde toegekeerd, zich in de kleinere takken voortzettend, van voortgeleide thrombusmassa voorzien.

Klinisch was in dit geval de diagnose op een chronische nephritis met decompensatio cordis gesteld.

De afwijkingen aan de nieren zijn echter gering, de albuminurie met de cylindrurie kunnen wel door de infarkten verklaard worden. Daarom heb ik het geval niet onder de nephritis gerangschikt. Het ureumgehalte van het serum is iets verhoogd, gelijk weleens vaker bij gedecompenseerde hartaandoeningen wordt aangetroffen. Het indicangehalte van het serum is binnen de normale grenzen.

8. F. v. W. 58 jaar. Insufficientia en verwijding van de aorta.

Patiente is 28 Mei naar haar werk gegaan, is daar niet goed geworden en herinnert zich verder niets meer, alleen dat ze 1 Juni d. o. v. weer wakker is geworden in het gasthuis. Zes weken voor opname kreeg zij last van hartkloppingen, vooral na inspanning, kon 's nachts niet slapen van de benauwdheid, moest dan opstaan. Geen last van pijnen in de borst.

In den laatsten tijd wel wat hoofdpijn.

Vroeger is patiente altijd gezond geweest. Zij had nooit last van dikke beenen, handen of gezicht, geen koude handen en voeten enz. Geen mictie-klachten. Patiente heeft altijd goed kunnen zien. De eetlust is goed, de ontlasting normaal Menses waren geregeld, opgehouden op 46 jarigen leeftijd Man gezond. Geen kinderen, twee miskramen.

Patiente is dertig jaar geleden enkele dagen in het

krankzinnigengesticht te Leeuwarden geweest.Waarvoor weet zij niet. Bij binnenkomst is patiente gedesorienteerd. Zij krijgt op zaal een krampaanval: een zeer kort tonisch stadium wordt gevolgd door clonische krampen vooral links maar ook rechts. De oogen zijn daarbij naar rechts gericht. De pupillen zijn wijd, reageeren op licht. Patiente wordt cyanotisch, de pols, die gespannen was, wordt frequenter. De aanval duurt 2 à 3 minuten. Na den aanval bestaat een lichte voorbijgaande parese van linker arm en linker facialis.

Geen tongbeet. Patiente was niet incontinent. De reflexen waren levendig. Geen Babinski. Dergelijke aanvallen hebben zich dien dag nog tweemaal herhaald. Patiente is daarna zeer verward en onrustig. Deze toestand duurt eenige dagen, totdat patiente den 1sten Juni na rustig geslapen te hebben volkomen normaal ontwaakt. Zij herinnert zich niets van het gebeurde.

Bij onderzoek op 7-6-18 blijkt het volgende:

Patiente is compos mentis, maakt nerveuzen indruk. Voedingstoestand goed. Emphysema pulmonum, hypertrophia cordis. Aan de aorta is een zachte systolische en diastolische souffle te hooren. Aan de punt zijn beide tonen onduidelijk. Geen dubbeltoon aan de cruralis. Capillairpols en kloppende vaten zijn aanwezig, maar niet duidelijk. De pols is niet celer, duidelijk gespannen. Bloeddruk 180 m.M. kwik. Abdomen vertoont geen afwijkingen.

Pupillen en reflexen: normaal. Evenzoo de fundus oculi. De urine bevat vlak na den aanval albumen. Daarna is geen eiwit meer aan te toonen. Sediment: geen vormelementen. Quantum 1500 c.c. S.G. 1015.

De Wassermann'sche reactie van het bloed is 0.5 positief.

Het ureumgehalte bedraagt 0.3‰, het indicangehalte is 0,4 mgr./L.

Welke de oorzaak van dit epileptiforme insult is, is in dit geval moeilijk uit te maken.

Een genuine epilepsie is op den leeftijd van patiente al zeer onwaarschijnlijk.

Ook organische afwijkingen in de hersenen zijn niet aan te toonen. Er bestaan geen symptomen van verhoogden hersendruk, localisatie-symptomen waren niet te vinden, de verschijnselen waren van voorbijgaanden aard, de fundus oculi was normaal. Het komt mij dan ook het meest waarschijnlijk voor het epileptiforme insult in verband te brengen met de veranderingen aan het hart en het vaatstelsel, die zooals beschreven wordt, dergelijke aanvallen kunnen veroorzaken.

En beginnende dementia-paralytica kan echter niet buitengesloten worden.

9. H. 77 jaar. Urine-infiltraat.

Patient wordt opgenomen voor retentio urinae. Hij waterde eenige weken bloed, was daarvoor altijd gezond, behalve voor eenige jaren terug, toen heeft hij hetzelfde gehad.

Patient is in de war. Hij is een bleeke man, slechte voedingstoestand. Dyspnoe. In de longen zijn geen afwijkingen. Het hart is normaal.

De blaas is bij binnenkomst maximaal gevuld. Incontinentia paradoxa. Er komt bloed uit de urethra. Een katheter is niet in de blaas te brengen, bij de poging om te katheteriseeren komt er veel bloed. Om de blaas te ontlasten verricht men eenige malen blaaspunctie, waarbij een sterk haemorrhagische urine te voorschijn komt. Twee dagen ante mortem bedraagt het ureumgehalte van het bloedserum 1.4 $^0/_{00}$. Het indicangehalte is 0.8 mgr/L. De laatste dagen krijgt patient temperatuurverhooging, begint te hikken en succombeert onder peritoneale prikkelings-verschijnselen. Bij rectaaltoucher is ter plaatse van de prostaat een groote tumor te voelen.

Sectieverslag:

De blaas reikt halfweg navelhoogte. In de omgeving is de blaas met den darm en zijn deze onderling en met de buikwand fibrineus verkleefd. Het prae-vesicale weefsel is geinfiltreerd, wankleurig (evenals de geheele blaaswand, voor zoover zichtbaar) en bevat een pruimgroote holte met bloederig

vocht. Het omentum ligt gedeeltelijk als een streng langs het colon, gedeeltelijk is het naar links omgeslagen. Er is een weinig bloederig vocht in de buikholte. De mesenteriaalklieren zijn niet gezwollen, de appendix ligt vrij langs den rand van het kleine bekken.

Het hart is wat groot, de punt wordt gevormd door den linker ventrikel. Er is vrij veel subpericardiaal vet. De vaten loopen wat gekronkeld. De mitraalklep flotteert goed, de annulus fibrosus is wat verdikt en verkalkt. Alle hartsruimten bevatten bonte stolsels. De aortakleppen flotteeren slecht, zij zijn voorzien van eenige excrescenties en zijn gevensterd. Het begin der aorta heeft slechts weinig intimaveranderingen. Boven de linker aortaklep bevindt zich een cent-groote harde excrescentie. Het begin van de linker art. coronaria is verwijd. De hartspier is slap, bleek, bruinrood en troebel. Het gewicht is 400 gr. Behalve eenige afwijkingen, die voor ons niet van belang zijn, vinden wij: De rechter ureter is een weinig uitgezet, de linker niet. De nierkapsel laat goed los, de stellulae zijn duidelijk. Aan de oppervlakte bevinden zich groeven en eenige diepere intrekkingen. Op het sneevlak is de schors bleek, de teekening onduidelijk, de pyramiden zijn donker. Het pelvis is niet gedilateerd. De blaas is sterk gedilateerd, de blaaswand is op sommige plaatsen verdikt. Op andere plaatsen en wel vnl. in den fundus is de blaaswand dun. De blaas bevat vloeibaar bloed en roode stolsels. Het slijmvlies is diphteritisch ontstoken met bloedingen. Geen vergroote Home'sche kwab. De prostaat is een weinig vergroot. Op het sneevlak is een erwtgroote knobbel te zien, onscherp begrensd tegen het overige prostaatweefsel. Miscroscopisch vindt men in de nier verdikte vaten. Enkele bindweefselhaarden, waarin hyaline glomeruli. Infiltraat vnl. in het merg. Weinig vet. Geen amyloïed.

Wij zien dus bij een ouden man, die, zijn leeftijd in aanmerking genomen, normale nieren heeft, twee dagen voor den dood een ureumretentie optreden, die niet gepaard gaat met een verhoogd indicangehalte van het bloedserum. Hoe

deze retentie tot stand komt, kan op drie manieren verklaard worden. In de eerste plaats zou door de urineretentie een reflectorische anurie kunnen ontstaan, waardoor een acute azotaemie veroorzaakt is. Deze azotaemie, die slechts van korten duur was, heeft een ureumretentie gegeven. Daar echter het indicangehalte van het bloedserum, zooals wij gezien hebben, bij een acute azotaemie eerst later stijgt dan het ureumgehalte, kan in dit geval een hyperindicanaemie nog niet aangetoond worden. In de tweede plaats is het een bekend feit, dat kort voor den dood het ureumgehalte van het bloedserum stijgt. Het ureumgehalte, dat wij in dit geval vinden, zou dan niet op retentie berusten, maar een praemortaal verschijnsel zijn, waarbij een hyperindicanaemie zou ontbreken. In de derde plaats werd bij de sectie een sterk ontstoken blaasslijmvlies en een prae-vesicaal urine-infiltraat gevonden, zoodat het verhoogde ureumgehalte verklaard zou kunnen worden door resorptie van de urine door het gelaedeerde blaasslijmvlies en vanuit het urine-infiltraat. De patient zou dan aan een echte urine-vergiftiging gestorven zijn, waarbij geen verhoogde indicanaemie is opgetreden. Ik ben wat nader ingegaan op dit geval, omdat wij hier een uitzondering op den regel hebben, dat een verhoogd ureumgehalte altijd gepaard gaat met een hyperindicanaemie. Om na te gaan welke van de drie mogelijkheden de oorzaak is van het bovengenoemde verschil, zouden meer van dergelijke gevallen onderzocht moeten worden. Dit stuit nu echter op groote praktische bezwaren. Bij patienten met retentio urinae, zooals wij zoo vaak bij prostaat-hypertrophie waarnemen, zullen meestal de nieren ook geleden hebben. Hierbij zal dan ook wel altijd, wanneer een ureumretentie aanwezig is, het indicangehalte van het serum verhoogd zijn. Gevallen van blaasruptuur of van een urine-infiltraat zonder nieraandoeningen zouden nader onderzocht moeten worden.

10. V. 52 jaar. Dementia paralytica. Apoplexia cerebri.

Patient wordt opgenomen in bewusteloozen toestand voor

een apoplectisch insult. Geen anamnese. Er bestaat een sterke hypertrophia cordis. De bloeddruk bedraagt 180 m.M. kwik, het ureumgehalte van het serum is 0.83‰, het indigehalte bedraagt 0.6 mgr/L. Bij informatie bleek, dat patient lijdende was aan een uitgesproken dementia paralytica.

Sectieverslag: In de rechter long zijn een aantal bronchopneumonische haardjes. Het hart is vergroot. Het linker ostium is zeer wijd. De klep flotteert goed, doch schijnt te kort voor het ostium. De hartspier is zeer troebel en bevat veel bindweefsel. De aorta is matig arteriosclerotisch. De ingang naar de art. coronariae is hoog gelegen en aneurysmatisch verwijd. Er bestaat sterke arteriosclerose met verwijdingen en vernauwingen van het lumen van deze arterieën. De aorta is relatief sterk arteriosclerotisch; naar beneden toe toenemend vindt men ulceraties en intramurale bloedingen boven de bifurcatie. Bij de hersensectie blijkt, dat de beide carotiden in den sinus cavernosus belangrijk verwijd en arteriosclerotisch zijn. In den rechter sinus cavernosus bevindt zich een thrombus. De art. vertebralis en de art. fossae sylvii vertoonen op sommige plaatsen knobbelige verdikkingen. Er bestaat rechts een massale bloeding met vernieling van de basale gangliën en het centrum semi-ovale. Het bloed is ook doorgedrongen in de rechter- en linker ventrikel. In de linker basaal gangliën is een okercyste.

De nieren vertoonden geen afwijkingen.

11. v. O. 61 jaar. Pyelitis duplex.

Patient is vroeger altijd gezond geweest. Hij klaagt nu sinds 4 jaar over jeuk en branden bij het wateren. Hij moet vaak wateren, ook 's nachts. Het water is troebel. Hij heeft geen last van koorts, geen pijn in de zij. De eetlust is goed; patient klaagt niet over dorst, heeft geen viezen smaak in den mond. Vóór opname wel eens last van hoofdpijn. Patient klaagt niet over hartkloppingen, kan goed trappen loopen. Geen dikke beenen, geen benauwdheden. In de longen en aan het hart zijn geen afwijkingen. Er bestaat een lichte hypertrophia

prostatae en een dubbelzijdige pyelitis. In de urine een spoortje albumen, veel witte bloedlichaampjes. Het ureumgehalte van het bloedserum is 0.2‰, de indicanaemie bedraagt 0.5 mgr/L.

*B. Nephritisgevallen zonder ureumretentie.*

12. E. W. 53 jaar. Diagnose: secundaire schrompelnier. Opgenomen 7-10-'18, ontslagen 22-2-'19.

Patiente is 3 jaar geleden ziek geworden. Zij kreeg een dik gezicht, dikke handen en beenen, had daarbij hoofdpijn en was misselijk. Zij is toen zeven maanden verpleegd in het ziekenhuis, waar zij melkdieet kreeg. Een oorzaak voor haar ziekte weet patiente niet. Na ontslag is zij ±2½ jaar gezond geweest. In April 1918 zijn de klachten teruggekomen. Patiente voelde zich moe, had last van hartkloppingen en benauwdheden en kreeg weer oedemen. Zij had geen hoofdpijn, was niet misselijk. Patiente heeft erge dorst. Patiente moest veel en vaak wateren, ook 's nachts. Het water is lichtgeel gekleurd.

Sinds een paar dagen hoest patiente, zij geeft weinig op. Zij is zeer benauwd, het piept op de borst. De eetlust is goed. Ontlasting geregeld. Patiente is een kleine vrouw. Teekenen van cretinisme: dunne wenkbrauwen, kleine dikke handen, korte vingers, droge huid, domme gezichtsuitdrukking. Bij binnenkomst heeft zij een diffuse bronchitis en lichte oedemen van de beenen. Het hart is niet hypertrophisch. De 2de aortatoon is iets klappend, de bloeddruk bedraagt 155 m.M. kwik.

Er is geen ascites. Lever en milt zijn niet palpabel. De fundus oculi is normaal.

De urine bevat veel albumen. Het eiwitgehalte wisselt tusschen 4½ en 6‰. In het sediment zijn roode en witte bloedlichaampjes, hyaline en korrelcylinders. Quantum 1500 c.c., S.G. 1010. Patiente krijgt tijdens haar verblijf in het ziekenhuis sterke oedemen van gezicht, handen, rug en

beenen, die niet door cardiotonica noch door diuretica kunnen beinvloed worden.

Er wordt daarom besloten een Karell'sche melkkuur toe te passen. Na een week wordt overgegaan tot zoutloos dieet. Sinds het begin van de melkkuur daalt het gewicht in 14 dagen van 54.5 K.G. op 44 K.G. Daarna volgt een verdere daling tot 36.2 K.G., waarna het gewicht langzaam stijgt tot 41.3 K.G. bij ontslag. Eenige dagen hiervoor bedraagt het ureumgehalte van het serum 0.4‰. Het serum was onteiwit met sulfosalicylzuur, het ureumgehalte zal dus iets hooger genomen moeten worden en is dan aan de bovengrens van het normale. Deze neiging tot een azotaemie, een „azotémie d'alarme" volgens Widal, komt niet tot uitdrukking in het indicangehalte van het serum, dat 0.9 mgr/L. bedroeg.

Wij zien hier dus een geval van een secundaire schrompelnier. De ziekte is namelijk begonnen met oedemen in het gezicht, het eiwitgehalte van de urine is hoog. Daarom bestaat hier geen genuine schrompelnier. De verhoogde bloeddruk, het lage S.G. van de urine, de behoorlijke diurese, terwijl er toch oedemen zijn, bewijzen, dat er reeds een schrompelingsproces in de nieren bestaat. Er bestaat een lichte neiging tot een toxische uraemie, die echter door het indicangehalte van het serum niet aangetoond kan worden. Het meest op den voorgrond staan de oedemen, die berusten op retentie van keukenzout. Na zoutarm dieet verdwijnen zij geheel, ook de klachten over benauwdheid zijn hiervan afhankelijk, na het weggaan van de oedemen voelt patiente zich volkomen goed.

Volgens de indeeling van Volhard en Fahr bestaat hier dus een nephritis met schrompeling „mit nephrotischem Einschlag", volgens de indeeling van Senator zouden we hier van een chronische glomerulo-nephritis gesproken hebben.

De prognose van dit geval is meer afhankelijk van de complicaties, die bij haar ziekte kunnen optreden, dan van de neiging tot een azotaemie, waarvan patiente weinig

symptomen vertoont en die, zooals uit het ureum- en het indicangehalte van het serum blijkt, zeer gering is.

13. H. W. 40 jaar. Secundaire schrompelnier.

Patiente is 14 dagen geleden ziek geworden. Zij voelde zich erg moe, had zware hoofdpijn en erge pijn in de lendenen. Haar gezicht werd dik onder de oogen, later kreeg zij dikke handen, beenen en een sterk opgezetten buik. Toen zij ± 18 jaar was, had zij wel eens last van dikke beenen, „door bloedarmoede". Zij had nooit hoofdpijn. Na inspanning soms pijnen in de hartstreek, die nergens naar toe uitstraalden en gepaard gingen met benauwdheid, die na rusten overging. De laatste paar maanden waterde patiente veel, ook 's nachts 1 à 2 maal. Nu watert zij weinig, de urine is donker van kleur.

Bij binnenkomst maakt patiente een zieken indruk. Het gelaat is bleek, oedemateus. Geen cyanose, geen dyspnoe, sterke oedemen van handen, lendenstreek en beenen.

Het hart is niet hypertrophisch, wel bestaat een klinkende 2de aortatoon, terwijl de bloeddruk 175 m.M. kwik bedraagt. In de longen bestaat een diffuse bronchitis, beiderzijds is in de pleura wat vocht aanwezig.

Abdomen: de lever is vier vingers onder de ribbenboog te palpeeren. Lichte ascites. De urine bevat albumen: Esbach $^1/_4\,^0/_{00}$. In het sediment zijn veel roode en enkele witte bloedlichaampjes. Enkele korrelcylinders. Quantum 1000 cc. S.G. 1010.

Deze toestand blijft langen tijd stationnair, het vocht in de pleuraholte stijgt zelf nog iets. Patiente klaagt over heftige hoofdpijn. Het ureumgehalte van het serum bedraagt op 26-2-'18 $0.37\,^0/_{00}$ (sulfosalicylzuur). Het indicangehalte is 0.21 mgr/L. De fundus oculi is normaal. De toestand gaat niet vooruit, integendeel patiente klaagt meer en meer over hoofdpijn en wordt daarbij misselijk. De polsfrequentie is 80-90. Er wordt 12-3-'19 besloten tot een hongerkuur, die na 3 dagen gevolgd wordt door zoutloos dieet. Het ureumgehalte van het serum was niet verhoogd, een toxische uraemie was dus waarschijnlijk niet aanwezig; de klachten zouden nu

kunnen berusten op een hersensoedeem, dat misschien zou verdwijnen door zoutloos dieet. Ook dit was zonder resultaat, zoodat een week later tot een lumbaalpunctie wordt overgegaan, waarna de hoofdpijn verdween, patiente niet meer gebraakt heeft en zich veel beter gevoelde. In het lumbaalvocht was het ureumgehalte normaal en ik kon er geen indican in aantoonen.

De algemeene toestand gaat nu langzamerhand vooruit. De oedemen verdwijnen, af en toe klaagt patiente nog over hoofdpijn. Verder voelt zij zich goed. Bij functioneel nieronderzoek bestaat een lichte vermindering van het concentratievermogen (het S.G. stijgt slechts tot 1021). De wateruitscheiding is normaal.

Patiente heeft dus een chronische schrompelnier, die alleen klachten over benauwdheid heeft gegeven. Verschijnselen aan het hart en polyurie zijn hierbij aanwezig. Waarschijnheeft zij op 18 jarigen leeftijd een acute nephritis gehad, die chronisch is geworden. Bij een exacerbatie van deze nephritis komt het tot ernstige verschijnselen, die vroeger als een echte uraemie zouden zijn opgevat. Een toxische uraemie is echter niet aanwezig: het ureumgehalte van het serum is normaal. Dat wij hier te doen hebben met de acute uraemie van Volhard en Fahr (alhoewel een eclamptisch insult niet is opgetreden) blijkt uit de schitterende therapeutische werking van de lumbaalpunctie, waardoor alle klachten ineens verdwenen.

14. D. 38 jaar, magazijnbediende. Acute exacerbatie van een chronische nephritis.

Patient voelde zich de laatste maanden wat hangerig en vervelend; hij was prikkelbaar, had geen lust in zijn werk en was 's avonds erg moe. Hij moest zeer vaak wateren, wel tien maal per dag, ook 's nachts nog enkele keeren. Daarbij had hij veel dorst. Hij had geen last van hoofdpijn, heeft nooit iets van oedemen gemerkt en is vroeger altijd gezond geweest. Drie weken geleden heeft hij over het geheele lichaam huiduitslag gekregen, die niet jeukte en zonder behandeling is genezen. Waarschijnlijk is dit een pyodermie geweest.

Nu 14 dagen geleden is patient te bed gebleven, omdat hij zich ziek gevoelde. Hij was koud rillerig, had geen eetlust en kreeg den volgenden dag last van benauwdheid. Het is hem niet opgevallen, of hij minder is gaan wateren. Patient begon te hoesten, maar gaf weinig op. De benauwdheid is erger geworden, hij gaf rose schuimend sputum op, waarna hij werd opgenomen in het gasthuis.

Bij binnenkomst is patient compos mentis. Hij is zeer dyspnoeisch en cyanotisch. Orthopnoe. Patient geeft helder, rose schuimend sputum op. De pupillen zijn nauw. De reflexen zijn levendig. Er bestaat een licht oedeem aan het ondereind van de tibiae. Lichte ascites. Het hart heeft geen organische afwijkingen. Patient heeft een kleine, frequente, gespannen pols. Er bestaat longoedeem. De bloeddruk bedraagt 160 mM. kwik.

Bij opname is er een oligurie: 300-400 cc. Het albumengehalte van de urine is $6^0/_{00}$. Het S.G. is 1016. In het sediment zijn veel erythrocyten, leucocyten, bloed- en hyaline cylinders.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt $2.7^0/_{00}$ (met sulfosalicylzuur $1.65^0/_{00}$). Het indicangehalte kon niet bepaald worden, daar patient joodkali heeft gebruikt. Na de aderlating (150 c.c.) wordt patient wat minder benauwd. Dezelfde toestand blijft eenige dagen bestaan. Een zweetkuur wordt eerst goed verdragen. Later niet meer, zoodat hiermee wordt opgehouden. Langzamerhand verbetert de toestand. De diurese neemt toe, de benauwdheid verdwijnt, ook de albuminurie daalt. In plaats van de oligurie is een polyurie gekomen van 2 à 3000 c.c. met een S.G. van 1010. Bij functioneel onderzoek bestaat nog een defect in het concentratievermogen (het S.G. stijgt slechts tot 1018). Het ureumgehalte van het serum bedraagt $0.4^0/_{00}$, het indicangehalte is 0.64 mgr/L. Door een pyodermie zien wij dus een exacerbatie van een chronisch nierlijden ontstaan. Vóórdat patient ziek werd, bestonden reeds symptomen hiervan n.l. de polyurie en de polydipsie. Of dit een chronische nephritis dan wel een genuine schrompelnier is geweest,

kan ik niet uitmaken. Bij de acute azotaemie, die wij tijdens de exacerbatie waarnemen, stijgt het ureumgehalte. Nadat deze acute poussée voorbij is, is er echter geen sprake meer van een ureumretentie of van een hyperindicanaemie, zooals het laatste onderzoek van het bloedserum leerde. Toch is de prognose van dit geval minder gunstig, daar uit de polyurie, het lage S.G. van de urine en de concentratie-proef blijkt, dat er nog een duidelijke functiestoornis van de nieren is overgebleven.

15. C. K. 51 j. Diagnose arteriosclerotische schrompelnier.

Patiente is opgenomen in het ziekenhuis wegens een haemoptoë, die zij plotseling op straat heeft gekregen. Zij hoestte een groote hoeveelheid helder rood bloed op. Gedurende drie weken vóór opname had zij al veel gehoest. Daarvóór is zij altijd gezond geweest, heeft nooit klachten gehad, alleen is zij den laatsten tijd wat kortademig en zeer nerveus.

Patient maakt geen zieken indruk; gezonde gelaatskleur, goede voedingstoestand. Er bestaat een rechtszijdige topcatarrh. Het hart is iets naar links vergroot, bij auscultatie is een systolische souffle aan de hartpunt en boven de aorta te hooren, de 2de aortatoon is klappend. De pols is duidelijk gespannen, verder normaal. De bloeddruk bedraagt 215 m.M. kwik. De urine bevat een weinig eiwit. In het sediment zijn enkele erythrocyten, leucocyten en hyaline cylinders.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt 0.32 $^0/_{00}$.

Het indicangehalte is 0.64 mgr/L.

Bij een vrouw, die lijdt aan een lichten rechtszijdigen top-catarrh, vinden wij een sterk verhoogden bloeddruk met consecutieve hartveranderingen, terwijl de urine een weinig eiwit en vormelementen bevat.

Dezen vorm zouden wij kunnen rangschikken onder het „syndrome hypertonique" der Franschen, de „blande Hypertonie" van de Duitschers. Wij vinden hierbij geen retentie in het bloedserum.

16. B. 63 jaar. Diagnose: secundaire schrompelnier.

Patiente kreeg 14 dagen geleden een dik gezicht, dikke handen en dikke beenen, de buik werd ook dikker. Daarbij kreeg zij last van kortademigheid en hartkloppingen. Het is haar opgevallen, dat zij ook veel minder waterde. Ongeveer 15 jaar geleden heeft zij hetzelfde gehad, is daarvoor behandeld met melkdieet. Zij is daarna weer geheel hersteld, heeft in den tusschentijd geen klachten gehad, die op een nierlijden zouden kunnen wijzen, tot zij vijf jaren geleden 's avonds wel eens over dikke beenen begon te klagen, zij heeft geen hoofdpijn, braakt niet, heeft goede eetlust, geen jeuk, geen koude handen en voeten, geen mictieklachten.

Bij binnenkomst is patiente dyspnoeisch en iets cyanotisch. De pols is frequent, aequaal, regulair, sterk gespannen, iets celer. Het hart is sterk hypertrophisch, de puntstoot is zichtbaar en voelbaar in de voorste axillairlijn, is heffend. De 1ste toon aan de punt is onzuiver, de 2de aortatoon is versterkt. Er bestaat een dubbelzijdige hydrothorax, terwijl ook in de buikholte een weinig vocht aanwezig is. De beenen zijn oedemateus, op het rechterbeen bevindt zich een ulcus cruris. De urine bevat 7$^0/_{00}$ albumen. Bij binnenkomst is de diurese 400 c.c. S.G. 1015. Later neemt de diurese toe tot 1500-2000 c.c. met een S.G. van 1005-1007. Eenige dagen na opname bedraagt het ureumgehalte van het serum 0.6$^0/_{00}$. Door een vergissing werd een gedeelte van het serumfiltraat weggegooid, waardoor een volledige grensbepaling niet kon worden gedaan. Het indicangehalte van het serum was echter hooger dan 1.6 mgr/L. Patiente krijgt digitalis met diuretine, waardoor haar toestand veel verbetert. Het vocht uit den linkerthorax-helft verdwijnt, ook rechts is na een week slechts weinig vocht aanwezig. Het ureumgehalte van het serum is gedaald tot 0.32$^0/_{00}$. Het indicangehalte bedraagt nu 1.6 mgr/L.

In aansluiting aan een angina krijgt patiente een exacerbatie van haar nephritis. De albuminurie, die sterk gedaald was, stijgt weer tot 7$^0/_{00}$, terwijl de urine haemorrhagisch wordt. Na bedrust geneest deze complicatie spoedig. Bij

functioneel nieronderzoek blijkt nu een slecht concentratievermogen van de nier te bestaan (het S.G. stijgt slechts tot 1014). Het ureumgehalte van het serum is nu 0.2‰. terwijl de indicanaemie 1.6 mgr/L. bedraagt. De fundus oculi vertoont links een papil, die duidelijk bleeker is dan rechts. Het verschil is zoo sterk, dat het moeilijk binnen de physiologische grenzen is te brengen, doch is niet afhankelijk van het nierlijden. Wel is het verschil te verklaren door tertiaire lues (de Wassermann'sche reactie is 0.8 positief).

Wij zien hier dus een secundaire schrompelnier, die geleid heeft tot sterke harthypertrophie met de gevolgen daarvan. Bovendien vertoonde patiente tijdens de exacerbatie van de nephritis een lichte verhooging van het ureumgehalte van het bloedserum, die echter later terugging, terwijl de indicanaemie iets te hoog bleef. Alhoewel dus de verschijnselen aan het hart en het vaatstelsel op den voorgrond treden, en wij bij de prognose het meest hiermede rekening moeten houden, bestaat toch ook een neiging tot een toxische uraemie, die tot uiting komt bij een exacerbatie van de nephritis en waarvan de blijvende hyperindicanaemie een symptoom is. In dit geval geeft deze een betere aanwijzing over den toestand van de patiente dan het ureumgehalte van het serum.

17. v. V. 39 jaar, los werkman. Diagnose: Nephritis subacuta.

Patient kreeg $\pm 2^1/_2$ maand vóór opname door een wondje een absces in den linkerarm. In aansluiting daaraan kreeg hij een dik gezicht, handen en voeten. Het water was donker, patient moest veel malen kleine beetjes wateren. Hij had veel hoofdpijn, was duizelig en voelde zich heel ziek. Langzamerhand is de diurese gestegen en is patient beter geworden. Hij klaagt nu alleen over pijn in den rug. Patient was vroeger altijd gezond. Organisch zijn aan hart en longen geen afwijkingen te vinden. De urine bevat $^1/_4$‰ albumen. In het sediment zijn enkele cylinders en leucocyten, veel erythrocyten. Diurese en S.G. zijn normaal. De bloeddruk is 135 m.M.

kwik. Het functioneel nieronderzoek geeft normale resultaten. Het ureumgehalte van het serum is 0.55‰ het indicangehalte bedraagt 0.8 mgr/L.

De prognose van dit geval is wel uiterst moeilijk. De nephritis is nog niet genezen, daar de albuminurie nog niet heeft opgehouden en vooral omdat nog zooveel erythrocyten in het sediment van de urine gevonden worden. Een man van 39 jaar, die altijd hard gewerkt heeft, kan zeker een bloeddruk van 135 m.M. kwik hebben. Aan den anderen kant zou een iets verhoogde bloeddruk een aanwijzing kunnen zijn, dat het nierproces misschien in schrompeling zal overgaan. Het ureumgehalte van het serum is dan ook aan de bovengrens van het normale, de indicanaemie is niet verhoogd. Wij moeten dus met onze prognose voorzichtig zijn en de mogelijkheid van het ontstaan van een secundaire schrompeling niet uitsluiten. Ten slotte is het mogelijk, dat wij hier niet te doen hebben met een diffuse glomerulo-nephritis, maar met een haardsgewijs ontstekingsproces. De onderscheiding is op dit oogenblik van de ziekte onmogelijk en het verdere verloop zal ons alleen kunnen zeggen, in hoeverre een diffuus proces in schrompeling is overgegaan.

18. B.,'49 jaar, grondwerker. Diagnose: Secundaire schrompelnier.

Patient wordt op de neurologische afdeeling opgenomen voor een apoplexie, wordt daarna overgeplaatst naar de interne afdeeling wegens chronische uraemie. Hij heeft een apoplexie gehad. Voor dien tijd klaagde hij al over dikke beenen en dikke handen, wat hij voor het eerst gehad heeft in April 1918. Toen waterde hij weinig en was de urine donker van kleur. Het laatste jaar heeft patient last van hartkloppingen en is kortademig na beweging. Hij heeft veel last van hoofdpijn. De eetlust is goed, patient heeft veel dorst. Hij kan den laatsten tijd slecht zien; de gezichtsscherpte is verminderd voor veraf en voor dichtbij. Vroeger was patient altijd gezond. Behalve neurologische afwijkingen

veroorzaakt door de apoplexie, heeft patient oedeem van voeten, beenen en scrotum. Er bestaat een aanduiding van intermitteerend ademen. De pols is zeer gespannen, de vaatwand is te voelen, het vat is geslingerd. Het hart is hypertrophisch naar links. De 2de aortatoon is klappend. De bloeddruk bedraagt 250 m.M. kwik. Patient maakt een suffen indruk. De urine bevat $2^1/_2{}^0/_{00}$ albumen. Quantum 2200 c.c. S.G. 1010. Het sediment vertoont roode en witte bloedlichaampjes en cylinders. Er bestaat een dubbelzijdige retinitis albuminurica. Het ureumgehalte van het serum bedroeg, toen patient nog op de neurologische afdeeling werd verpleegd, $0.6^0/_{00}$. Bij een tweede bepaling vond ik $0.5^0/_{00}$. Het indicangehalte bedroeg toen 0.8 mgr/L.

Een patient met een secundaire schrompelnier vertoont dus symptomen, die op een toxische uraemie zouden kunnen wijzen, maar eveneens afhankelijk kunnen zijn van de afwijkingen aan het hart en het vaatstelsel en het is in dit geval moeilijk uit te maken welke van de twee factoren in het spel is. Het ureumgehalte van het serum is aan de bovengrens van het normale, het indicangehalte is niet verhoogd. Een uitgesproken toxische uraemie bestaat dus niet. Toch vinden wij hier een retinitis albuminurica, een symptoom, dat bijna uitsluitend bij de toxische uraemie wordt aangetroffen. Ook de sufheid en apathie komen hierbij voor, alhoewel wij deze verschijnselen ook wel bij de aandoeningen van het hart en het vaatstelsel vinden. Het intermitteerende ademen is weer een symptoom van de chronische pseudo-uraemie. Waarschijnlijk komen dus beide syndromen in dit geval samen voor; een onderscheiding is moelijk, maar ik geloof toch, dat het beeld van de chronische pseudo-uraemie overweegt.

19. B., 72 jaar. Diagnose: arteriosclerotische schrompelnier.

Patient heeft sinds ± 3 maanden last van benauwdheden. Voor dien tijd zou hij geheel gezond geweest zijn, met name zou hij geen klachten over benauwdheden, ook niet na

beweging gehad hebben. Hij kon zijn werk goed verrichten. Hij heeft nooit een dik gezicht, dikke handen of voeten gehad. Alleen de laatste 10 dagen zijn de beenen dik geworden en is patient minder goed gaan wateren. Hij klaagt sinds langen tijd over hoofdpijn. De eetlust is goed, het zien eveneens. Geen tintelingen in de vingers, geen doode vingers, geen misselijkheid. Patient was vroeger altijd gezond. Bij binnenkomst is patient dyspnoeisch. Er bestaat een diffuse bronchitis. Het hart is hypertrophisch. De pols is gespannen, de 2e aortatoon is klappend. De bloeddruk bedraagt 260 m.M. kwik. In het abdomen zijn geen afwijkingen. Er bestaat oedeem van beide beenen. De urine bevat een weinig albumen. Bij binnenkomst is de diurese 750 c.c. met een S.G. van 1024. Later stijgt deze tot 2000—2500 met een S.G. van 1015. In het sediment zijn roode en witte bloedlichaampjes en enkele cylinders. Het ureumgehalte van het serum is 0.47 $^0/_{00}$, het indicangehalte bedraagt 0.53 mgr./L.

De diagnose is in dit geval duidelijk. De verschijnselen aan hart en vaten, het lage albumengehalte van de urine, het langzame begin van de ziekte, terwijl vroeger nooit verschijnselen van een nephritis zijn voorafgegaan, maken de diagnose van een niersclerose niet moeilijk. Hierbij treden hart- en vaatverschijnselen op den voorgrond: de stuwingsverschijnselen bij binnenkomst, de stuwingsurine die een hoog S.G. heeft, terwijl later bij een lichte polyurie nog een normaal S.G. van de urine bestaat, wijzen er op, dat er nog geen sterke funciestoornis van de nieren bestaat. Dit blijkt ook uit het bloedonderzoek: het ureum- en het indicangehalte zijn niet verhoogd.

20. de J.

Mij werd verzocht bij dezen patient functioneel nieronderzoek te verrichten. Uitgebreide klinische gegevens stonden niet tot mijn beschikking.

Patient is ± 45 jaar, is altijd gezond geweest en kreeg plotseling een epileptiform insult, waarbij hij incontinent was,

schuim op den mond had, volkomen bewusteloos was; na afloop bestond volkomen amnesie van het gebeurde.

Hij voelt zich volkomen gezond, heeft eigenlijk geen klachten. Patient is getrouwd, heeft gezonde kinderen.

De urine bevat een spoor albumen. Esbach $^1/_8$ $^0/_{00}$. In het sediment konden cylinders aangetoond worden. Het hart is niet hypertrophisch, wel bestaat een luide, klappende 2de aortatoon. De pols is sterk gespannen, de bloeddruk bedraagt 260 m.M. kwik. Geen algemeene arteriosclerose. Het functioneel nieronderzoek toont een vermindering van het concentratievermogen aan (het S.G. stijgt slechts tot 1021), de wateruitscheiding is normaal. De fundus oculi is normaal. Organische afwijkingen in de hersenen werden niet gevonden. Het ureumgehalte van het serum is 0.3 $^0/_{00}$, de indicanaemie bedraagt 0.32 mgr./L. De Wassermann'sche reactie in het bloed is negatief.

21. J. t. H., 80 j. Diagnose: Dementia senilis.

Patient wordt opgenomen wegens benauwdheid en hartkloppingen. De anamnese is niet goed op te nemen, daar patient suf en verward is en niet op de hem gestelde vragen antwoordt. Bij onderzoek wordt een sterk hypertrophisch hart gevonden, de 2de aortatoon is klappend, de pols is gespannen. Er bestaat sterke arteriosclerose. In de longen zijn geen afwijkingen. De urine bevat een spoor albumen. Het sediment bestaat uit enkele roode en witte bloedlichaampjes en enkele cylinders. Patient heeft licht oedeem aan de beenen. Hij lijdt aan een uitgesproken dementia senilis. Het ureumgehalte van het serum bedraagt 0.52 $^0/_{00}$, het indicangehalte is 0.4 mgr./L. Patient klaagt plotseling over pijn in het linkerbeen, dat cyanotisch gekleurd is. De pols aan de art. dors. pedis is niet te voelen. De kleur wordt donker blauw-rood, de necrose neemt naar boven toe.

Bij de sectie bleek, dat links de art. femoralis en de V. femoralis afgesloten zijn; rechts alleen de V. femoralis. Of dit door een thrombus, dan wel door een embolus was

veroorzaakt, kon niet uitgemaakt worden. Het hart was vergroot naar links en naar rechts. De hartspier was bruin en wat troebel. Hartspiervervetting en lichte topfibrose van de papillairspieren. De ramus descendens van de linker art. coron. vertoonde een duidelijke arteriosclerose.

Alhoewel de nieren niet in het sectieverslag vermeld waren, zoodat de diagnose post mortem niet bevestigd kon worden, mag men toch wel aannemen, dat hier een arteriosclerotische schrompelnier bestaan heeft. De klinische symptomen wijzen tenminste geheel in deze richting. Dat de verwardheid en de sufheid van den patient aan een dementia senilis waren te wijten en niet van uraemischen oorsprong waren, kon aangetoond worden door het onderzoek van het serum, waarvan het ureum- en het indicangehalte normaal waren.

*C. Nephritisgevallen met ureumretentie.*

22. M. 38 jaar, magazijnknecht. Diagnose: Secundaire schrompelnier.

Patient heeft 18 jaar geleden een acute nephritis gehad en is daarom voor den militairen dienst afgekeurd. Of patient daarna nog klachten heeft gehouden, vind ik in de ziektegeschiedenis niet vermeld. In September 1918 kreeg hij last van misselijkheid, duizeligheid en hoofdpijn, en ging ongeveer vier weken vóór opname naar den dokter, omdat hij zoo slecht zag.

Patient moet veel wateren, ook 's nachts. Hij heeft een groot hypertrophisch hart. Er bestaat een klappende 2de aortatoon. De pols is gespannen.

De urine bevat veel albumen. In het sediment zijn roode en witte bloedlichaampjes, enkele cylinders.

Beiderzijds bestaat een klassieke retinitis albuminurica.

Patient krijgt eiwitarm dieet, zijn toestand gaat hierbij toch achteruit en hij succombeert onder de typische verschijnselen van de toxische uraemie. Veertien dagen voor zijn dood bedraagt het ureumgehalte 1,8 $^0/_{00}$, het indicangehalte van het serum is 10.6 mgr/L.

Twee dagen voor den dood is het ureumgehalte gestegen tot 6.56‰, het indicangehalte bedraagt nu 21.3 mgr/L. In het lumbaalvocht bevindt zich 5.81‰ ureum, terwijl ik hierin geen indican kon aantoonen.

Bij de sectie bleek het volgende:

Longen: Rechts is de pleura met de borstwand vergroeid. Oedeem van bovenkwab, terwijl in de middenkwab en onderkwab bronchitis met broncho-pneumonische haardjes bestaan. Links zijn in de pleura 50 cc. helder, donker vleeschnatachtig vocht aanwezig, geen pleuritis, in de long zelf geen afwijkingen.

In het pericard is een weinig troebel vocht, het hart is verkleefd met het pericard en bedekt met een dunne laag fibrine.

Het hart is vergroot. Hypertrophie van den linker ventrikel. Gewicht 550 Gr. Weinig aorta-sclerose.

Nieren: De nierkapsel laat links zeer gemakkelijk los. Rechts is de kapsel adhaerent.

De nieren zijn te klein, het oppervlak is gegranuleerd. Aan de oppervlakte bevinden zich een aantal kleine bloedinkjes. Het sneevlak is korrelig, de teekening is onduidelijk. De schors is smal, het pelvis is wijd, veel subpelvair vet. De kleur is donker, eenigszins bont. Gewicht 250 Gr.

23. A. L. 69 jaar. Diagnose: Genuine schrompelnier.

Patiente wordt opgenomen voor een broncho-pneumonie. Zij heeft sedert zes weken last van benauwdheid, waarbij zij moet hoesten en opgeven. Links heeft zij een ulcus cruris, waarvan zij reeds geruimen tijd last heeft. Zij is verder steeds gezond geweest, heeft nooit over hartkloppingen en benauwdheden geklaagd, heeft verder geen andere klachten dan over koude handen en voeten. Geen urineklachten, de eetlust is goed, de ontlasting normaal.

Bij binnenkomst heeft patiente een broncho-pneumonie, die spoedig herstelt; daarna bevindt ze zich volkomen goed. Het ulcus cruris van het linkerbeen geneest. Er bestaat een

lichte hypertrophia cordis met een klappenden 2den aortatoon. De pols is gespannen, de bloeddruk bedraagt 155 m.M. kwik. De fundus oculi is normaal. Geen oedemen.

De urine bevat weinig albumen. In het sediment zijn enkele roode en witte bloedlichaampjes, enkele hyaline cylinders. Quantum 2200 cc. S. G. 1007.

Het ureumgehalte van het serum is 1.17 $^0/_{00}$ (onteiwitting met sulfosalicylzuur), terwijl het indicangehalte 1,70 mgr/L. bedraagt.

Patiente vertoont dus de symptomen van een genuine schrompelnier. De naderende uraemie komt bij haar alleen tot uiting in de hyposthenurie en de verhooging van het ureum- en het indicangehalte van het serum, terwijl de algemeene toestand gunstig is. Daarop wordt de prognose van haar ziekte ongunstig gesteld. Het verdere verloop bewees de juistheid van deze opvatting.

Patiente krijgt eiwitarm dieet. Toch gaat haar toestand langzamerhand achteruit. Zij krijgt oedemen van de beenen, daarna van de handen en van het gezicht. De benauwdheden komen terug, de eetlust vermindert.

Een maand later bedraagt het ureumgehalte van het serum 1.06 $^0/_{00}$ (na onteiwitting met uranylacetaat), is dus door het eiwitarmdieet gedaald; in tegenstelling hiermee is de indicanaemie gestegen van 1.7 mgr/L. tot 6.4 mgr $^0/_{00}$. Ook het functioneel nieronderzoek laat duidelijk stoornissen zien. Bij de verdunningsproef daalt het S. G. niet lager dan 1006, terwijl het bij de concentratieproef slechts tot 1010 stijgt. In de eerste vier uren worden 385cc. geurineerd. Er bestaat dus een sterk deficit in het vermogen van de nieren t. o. v. de wateruitscheiding en van het concentratievermogen.

Patiente begint over hoofdpijn en misselijkheid te klagen. De oedemen zijn niet door cardiotonica en diuretica te beïnvloeden. Ook een hongerkuur van drie dagen, gevolgd door zoutloos dieet hebben geen invloed. Drie weken na het tweede onderzoek is het ureumgehalte van het serum 1.08 $^0/_{00}$, de indicanaemie is gestegen tot 21.3 mgr/L.

Patiente begint te braken, krijgt heftige hoofdpijnen. Kleine convulsies, zooals zij zoo vaak bij de echte uraemie voorkomen, worden niet waargenomen. Wel wordt patiente suf en apathisch en succombeert tenslotte, zonder dat een uraemisch coma is voorafgegaan. Geen sectie.

Wij zien hier dus bij een genuine schrompelnier een verhoogd ureumgehalte van het serum, dat door eiwitarm dieet binnen bepaalde grenzen wordt gehouden. Het indicangehalte van het bloedserum laat zich hierdoor niet beïnvloeden; waar het ureumgehalte van het serum na eiwitarm dieet ongeveer op dezelfde hoogte blijft, stijgt de indicanaemie van 1.7 mgr/L. op 21.3 mgr./L. Deze is dus in dit geval een betere indicator ter beoordeeling van den ernst van den toestand.

24. W. I., 23 jaar, los werkman. Diagnose: Acute nephritis.

Patient kreeg een week geleden plotseling last met het wateren; hij moest herhaaldelijk wateren, maar er kwamen slechts kleine hoeveelheden. De kleur van de urine was donker. Sedert dien tijd heeft hij ook last van benauwdheden, vooral 's nachts en van hartkloppingen. Bovendien klaagt patient over heftige pijn in het achterhoofd. Sedert vijf dagen heeft hij dikke beenen gekregen. In de laatste week is hij 9 K.G. zwaarder geworden.

Bij binnenkomst is patient compos mentis. Hij ziet er bleek uit, is wat dyspnoeisch. Beidè pulmonen zijn normaal. Het hart vertoont geen afwijkingen. De pols is niet gespannen. Het lichaamsgewicht is bij binnenkomst 82 K.G.

Den dag na binnenkomst wordt het bloedserum onderzocht. Het ureumgehalte is 1.2 $^0/_{00}$, het indicangehalte bedraagt 0.8 mgr./L. De urine bevat veel eiwit, enkele roode en witte bloedlichaampjes en cylinders. Quantum 1000 c.c. S.G. 1023.

Een week na binnenkomst wordt het serum weer onderzocht. Nu bedraagt het ureumgehalte 1.08 $^0/_{00}$, terwijl de indicanaemie is gestegen tot 1.6 mgr./L. Behalve de hoofdpijn heeft patient niet veel uraemische symptomen vertoond.

De algemeene toestand gaat langzamerhand vooruit, de diurese stijgt tot 2 à 3 L., het S.G. daalt tot 1008. De oedemen verdwijnen, het lichaamsgewicht daalt op 69.2 K.G. Patient voelt zich weer volkomen goed en wordt als genezen ontslagen. De urine bevatte toen nog een spoortje eiwit, in het sediment waren nog enkele roode en witte bloedlichaampjes. De diurese was 1500—1700 c.c. met een S.G. van 1016.

Dit is een voorbeeld van een acute azotaemie, waarbij het ureumgehalte eerst stijgt, terwijl het indicangehalte van het serum binnen physiologische grenzen blijft. Een week later is dit echter gestegen, zoodat een verhooging hiervan eerst later aantoonbaar is dan een ureumretentie.

25. v. d. L., 74 jaar. Diagnose: Genuine schrompelnier.

Daar patiente impos mentis is, wordt de anamnese bij de familie opgenomen. Sinds jaren heeft patiente last van kortademigheid, vooral bij beweging. Zij heeft daarbij pijn op de borst en in den rug, klaagt veel over duizeligheid en hoofdpijn. Sinds jaren ziet patiente slecht. Nu ongeveer twee maanden geleden werden de benauwdheden erger, de hoofdpijn ook en is patiente achteruitgegaan. Ongeveer een week geleden gaf patiente plotseling vrij veel bloed op. Of het met hoesten kwam of met braken, weet de familie niet. Het bloed zag donkerrood en schuimde niet. Patiente is daarna anaemisch geworden. Vroeger heeft zij nooit over de maag geklaagd. Zij is den laatsten tijd wel vermagerd. Of patiente oedemen heeft gehad, weet de familie niet te vertellen.

Patiente is gedesorienteerd, antwoordt niet op de haar gestelde vragen, klaagt alleen over haar benauwdheid en haar hoofdpijn. Zij is dyspnoeisch, iets cyanotisch en zeer anaemisch.

Er bestaat een diffuse bronchitis met emphysema pulmonum. Het hart is zeer sterk naar links vergroot, de puntstoot staat in de voorste axillairlijn. Boven de mitralis en de aorta zijn systolische souffles te hooren, de 2de aortatoon is klappend. De bloeddruk is 185 m.M. kwik.

Patiente heeft oedeem van gezicht, armen en beenen. Urine: Patiente is incontinent. Diurese tot 1600 c.c. S.G. 1007. Albumen zwak positief. Sediment: roode en witte bloedlichaampjes, geen cylinders. Fundus oculi normaal. Door rust worden de benauwdheden wel iets beter, toch blijven zij vooral 's nachts bestaan, waardoor patiente zeer onrustig is. Het ureumgehalte van het serum bedraagt bij binnenkomst 1.46 $^0/_{00}$, het indicangehalte is 4.27 mgr./L.

Patiende krijgt stikstofarm dieet. Haar toestand verbetert iets. Zij herkent haar omgeving beter, blijft echter altijd nog onrustig.

Digitalis verbetert haar benauwdheden niet. Diuretine schijnt wel eenigen invloed te hebben, patiente klaagt minder over hoofdpijn.

Een week na de eerste bepaling is het ureumgehalte gedaald op 1,04 $^0/_{00}$. De indicanaemie is even hoog gebleven.

De toestand gaat meer en meer vooruit. De eetlust verbetert ook. Soms praat patiente met de omgeving, herkent deze veel beter. De benauwdheden zijn verminderd.

Een maand later is het ureumgehalte gedaald op 0.52 $^0/_{00}$. Het indicangehalte van het serum is nog steeds 4.27 mgr/L.

Hierna gaat langzamerhand haar toestand achteruit. De dyspnoe neemt toe, patient wordt suffer en suffer en krijgt meer oedemen.

Patiente vertoont geen convulsies, geen fibrillaire contracties. De reflexen zijn levendig, geen Babinski. De pupillen zijn nauw. Patiente is zeer onrustig, wordt geheel verward. Tenslotte wordt zij geheel comateus, waarbij zij periodisch ademen vertoont en succombeert.

Sectieverslag: In de linker pleuraholte is 100 cc., rechts 150 cc. helder, bloederig vocht. Geen pleuritis. Rechts wordt een broncho-pneumonie gevonden. Het hart is sterk vergroot, vooral naar links. De mitraatklep flotteert matig, heeft een verdikten rand. De linkerslip is wat geschrompeld. Geen vaten in de klep. De aortakleppen zijn verdikt, flotteeren nauwelijks. De aorta ascendens vertoont eenige kalkplaten en verspreide

intimadegeneratie; er bestaan vier schuitvormige aneurysmata. De art. coronariae vertoonen een duidelijke intimadegeneratie. De wand van de linker ventrikel is sterk verdikt.

De hartspier is geelachtig bruin van kleur zonder tijgering. De papillairspieren vertoonen een enkel bindweefsel haardje. Rechts zijn de kleppen goed. Gewicht is 575 Gr.

Atrophia lienis et hepatis. Multipele ulcera ventriculi.

De nieren zijn zeer klein. De kleur is bruin-rood. De kapsel laat moeilijk los. Het oppervlak is ongelijkmatig, klein-hobbelig met grove intrekkingen. Multipele tot hazelnoot-groote cysten.

Sneevlak: de teekening is bijna geheel verdwenen. De vaten gapen en springen sterk in het oog. De schors is zeer smal. Gewicht: 150 Gr. Microscopisch vertoonen de nieren naast zeer vele intacte glomeruli en tubuli streepsgewijze plaatsen met atrophische tubuli, hyaline glomeruli met kleincellig infiltraat, bindweefsel nieuwvorming en nierkapselverdikking, benevens hyaline degeneratie van het bindweefsel en van de vaatwanden.

In een geval van een typische genuine schrompelnier zien wij een uraemie, waarbij het ureumgehalte van het serum door eiwitarm dieet daalt tot een bijna normale waarde. De indicanaemie blijft op dezelfde hoogte, laat zich dus niet door dieet beïnvloeden en is daarom een betere indicator voor de beoordeeling van den toestand.

Het klinische beeld van de toxische uraemie wordt bij deze patiente beïnvloed door de hart- en vaatverschijnselen, waardoor een scheiding van de twee symptomengroepen zeer wordt bemoeilijkt.

26. W. v. M., 13 jaar. Diagnose: acute nephritis.

Drie weken geleden begon patiente te klagen over pijn in de lendenen. Zij kreeg dikke beenen en een dik gezicht. Zij braakte alles uit wat zij at, had geen hoofdpijn, was wel duizelig. Zij waterde heel weinig.

Twee jaar geleden heeft zij voor het eerst dikke beenen gehad, geen dik gezicht. Zij is toen in een sanatorium ver-

pleegd (tbc.pulmonum). De eetlust was altijd goed. Zij heeft wel eens diarrhee. Patient is altijd gauw moe en zwak geweest. Vier jaar geleden is zij in een ziekenhuis verpleegd, waarschijnlijk voor tbc. pulmonum. Op vijfjarigen leeftijd heeft zij kinkhoest en mazelen gehad. Haar moeder is onder contrôle van de tuberculosevereeniging. Haar broertje hoest veel en geeft veel op.

Patiente is een bleek anaemisch meisje. Zij heeft oedeem van het gezicht en van de beenen. De pols is iets gespannen. Het hart is niet hypertrophisch. Er bestaat een zachte systolische souffle aan de punt, een luide 2de pulmonaaltoon, geen versterkte 2de aortatoon. De bloeddruk bedraagt 155 m.M. kwik. In de longen is een lichte demping boven den linkertop, met wat verscherpt ademen. Na inspanning is patiente dyspnoeisch. Patiente braakt veel.

Urine: Albumen: Esbach $2^1/_2\,^0/_{00}$. Korrelcylinders, hyalinecylinders, roode en witte bloedlichaampjes.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt vijf dagen na binnenkomst $0.7\,^0/_{00}$. Het indicangehalte is 2.18 mgr/L.

Langzamerhand verbetert de toestand. De albuminurie daalt tot $^3/_4\,^0/_{00}$. Patiente blijft er slecht uitzien, heeft slechte eetlust. In de longen dezelfde afwijkingen.

Of hier een acute nephritis dan wel een exacerbatie van een chronische nephritis bestaan heeft, is moeilijk uit te maken. Patiente heeft vroeger oedemen gehad, die misschien van cachectischen aard geweest zijn. In elk geval zijn, nadat de symptomen van de acute azotaemie verdwenen zijn, geen verschijnselen van een chronische nephritis waar te nemen. De bloeddruk is tot de normale waarde gedaald. Het lijkt mij dan ook het meest waarschijnlijk een acute nephritis aan te nemen, waarbij een acute azotaemie optrad met verhoogd ureum- en indicangehalte van het serum.

27. J. V. 69 jaar. Diagnose: Laennec'sche levercirrhose, exacerbatie van een chronische nephritis.

Sinds drie weken klaagt patiente over een dikken buik, waardoor zij last van benauwdheden heeft. Geen hartklop-

pingen. Vóór dien tijd voelde zij zich gezond. Voor 12 jaar en enkele keeren daarna heeft zij geelzucht gehad. Daarbij had zij nooit pijnen. Ook nu ziet zij iets geel. De ontlasting is altijd normaal, patiente heeft nooit ontkleurde faeces gehad. Geen diarrhoeën, nooit gebraakt. Geen mictieklachten. De eetlust is altijd goed geweest. Zij is in de laatste jaren vermagerd. Zij heeft veel last van hoofdpijn, vroeger sterke neusbloedingen. Ook veel last van jeuk. Patiente klaagt wel over pijn in de rechterzij, vooral bij loopen heeft zij daar ter plaatse een moe gevoel. Vroeger had zij geen dikke beenen, nu wel; dit is tegelijk met den dikken buik gekomen. Patiente is twee keer getrouwd geweest. Haar eerste man is gestorven aan t. b. c. pulmonum. Haar tweede man aan asthma. Ze heeft geen kinderen. Tot haar 60ste jaar is zij werkvrouw geweest. Patiente is compos mentis. Zij heeft lichten icterus. Slechte voedingstoestand. Beslagen tong, geen tandvleeschbloedingen. Papillen enz. normaal. Aan longen en hart zijn geen afwijkingen. In het abdomen is veel ascites. De lever is in het epigastrium even te palpeeren. De milt is vergroot. Na buikpunctie blijkt de lever zeer vast van consistentie te zijn, met een afzonderlijken knobbel in het epigastrium rechts van de mediaanlijn. De lever is niet sterk vergroot, komt niet onder den ribbenboog uit, maakt den indruk van een maligne tumor. De milt is sterk vergroot. Het vocht in de buikholte is een transsudaat. Het rechterbeen vertoont in de kniekuil een litteeken. Patiente is daar $12^1/_2$ jaar geleden geopereerd voor een phlegmone. Het periost van beide tibiae is sterk verdikt. Er zijn varices op het rechterbeen, ook wat licht oedeem. De Wassermann'sche reactie in het bloed is 0.9 positief. De diagnose wordt gesteld op een luetische levercirrhose.

Patiente wordt behandeld met joodkali 2-3 gr. d.d., maar krijgt hiervan sterke intoxicatie-verschijnselen. Daarom wordt met deze behandeling opgehouden en wordt besloten tot intramusculaire sublimaat-injectie's (10 mgr.). Na twee injecties krijgt patiente een sterke stomatitis mercurialis en heftige

diarrhoeën. Bovendien klaagt zij over frequent en pijnlijk wateren.

Bij binnenkomst bevatte de urine veel urobiline, er was een weinig eiwit in, terwijl het sediment roode en witte bloedlichaampjes en enkele hyaline cylinders bevatte. De diurese was gering, 700-1000 c.c. met een S.G. van 1005. Na de injecties bevat de urine veel pus. Het albumengehalte stijgt, terwijl de urine ook haemorrhagisch wordt.

De stomatitis geneest spoedig. De algemeene toestand gaat echter achteruit. Patient krijgt oedemen van gezicht en van de handen, zij wordt suf en apathisch en succombeert. Ongeveer veertien dagen na de injecties bedraagt het ureumgehalte van de ascites 0.8‰, terwijl 0.32 mgr/L. indican aanwezig is. Een maand na de injecties, een week voor den dood is in het bloedserum 1.8‰ ureum, het indicangehalte bedraagt nu 1.6 mgr/L.

Sectieverslag: De lever komt bij opening van den buik niet onder den ribbenboog uit, doch drie vingers onder den processus xyphoïdeus. Er bestaat een peritonitis. Het hart is te klein. De vaten loopen geslingerd en verheven. De linkerboezem is een weinig verwijd. Het gewicht bedraagt 275 gr. De milt weegt 700 gr. Perisplenitis. De consistentie is vrij vast. Het sneevlak is bleekrood met donkerder vlekken. De pulpa ziet er vleezig uit, de vaten en trabekels zijn niet verdikt, de follikels zijn niet te zien. De nieren zijn iets te klein. Het weefsel van de omgeving is vast gehecht aan de capsula adiposa. De capsula fibrosa laat vrij gemakkelijk los. Het oppervlak is licht korrelig, met hier en daar wat grove intrekkingen. Sneevlak: de schors is versmald, eenigszins bont van kleur met wat gele spikkels. De teekening is nagenoeg verdwenen. Het rechter pelvis heeft een verdikt slijmvlies, waarop een groot aantal bloedinkjes te zien zijn. Het linker pelvis vertoont hetzelfde, maar in mindere mate. De lever is te klein, weegt 1450 gr. Het oppervlak is korrelig, vooral dat van de linkerkwab, die relatief groot is, bijna even groot als de rechter kwab. Perihepatitis. Het sneevlak vertoont het

beeld van de Laennec'sche levercirrhose. Microscopisch bestaat deze ook.

In de nier wordt een geringe bindweefselwoekering gevonden tusschen de buisjes, er bestaat een kapselverdikking en een kleincellige infiltratie, vooral vlak onder de kapsel. Post mortem bleek dus een Laennec'sche levercirrhose te bestaan, terwijl wij klinisch de diagnose van een luetische cirrhose gesteld hadden. De zware intoxicatie-verschijnselen na toediening van 20 mgr. sublimaat zijn te verklaren uit de sterke leverafwijkingen, zoodat het kwik niet voldoende in de lever werd teruggehouden. De groote gevoeligheid voor de joodkali had ons hier een waarschuwing kunnen zijn.

Bovendien kreeg patiente door het sublimaat een exacerbatie van haar chronische nephritis, waaraan zij blijkens het sectieverslag leed. Deze voerde langzamerhand tot een uraemie, zooals uit het ureumgehalte van het serum en de hyperindicanaemie bleek.

Klinisch was in dit geval natuurlijk moeilijk uit te maken of de symptomen van het leverlijden dan wel van de nierinsufficientie afhankelijk waren. Waarschijnlijk zullen beide factoren wel in het spel geweest zijn.

28. J. H. 66 jaar. Diagnose: secundaire schrompelnier.

Voor 17 jaar is patiente ziek geworden met koorts, algemeene pijnen en vermoeidheid. Zij kreeg een dik gezicht, dikke beenen en romp en is daarvoor opgenomen in een ziekenhuis. Na dien tijd was zij gezond, tot zij verleden jaar griep kreeg, waarvan zij weer herstelde. Voor acht weken werd zij langzamerhand weer ziek. Zij werd benauwd op de borst, hoestte en had veel last van hoofdpijn. Zij kreeg een dik gezicht, dikke beenen en een dikken buik. De eetlust was slecht. Onder melkdieet gingen deze verschijnselen over, maar kwamen terug nadat patient weer op de been kwam. Vooral had zij veel last van hoofdpijn. Zij hoestte veel en gaf veel op. Benauwd is patiente altijd wel een beetje geweest. De visus is niet slechter geworden. Het laatste jaar moest patiente

vaak wateren, ook 's nachts. Den laatsten tijd watert zij weinig en is de urine donker van kleur geworden.

Patiente is compos mentis. De voedingstoestand is slecht. Patiente is anaemisch. Geen gezichtsoedeem. Bij binnenkomst bestaat emphysema pulmonum met diffuse bronchitis. Het hart is vergroot naar links. Er is een klappende 2de aortatoon. De pols is zeer gespannen. De bloeddruk bedraagt 200 m.M. kwik. In het abdomen zijn geen afwijkingen. Patiente heeft oedeem van beide beenen. De fundus oculi is normaal.

Urine: Albumen positief. Esbach 1.9‰. Het sediment bevat veel roode en witte bloedlichaampjes en korrelcylinders. Quantum 1000 c.c. S.G. 1014. Het ureumgehalte bedraagt 0.79‰, het indicangehalte is 0.53 mgr/L. Door bedrust verdwijnen de klachten over benauwdheid en het hoesten. De algemeene toestand gaat vooruit. Patiente blijft over hoofdpijn klagen, die goed op aspirine reageert. De oedemen verdwijnen niet. Ook cardiotonica en diuretica hebben geen invloed. Daarom wordt zoutloos dieet toegepast. Nu verdwijnen de oedemen snel. Het lichaamsgewicht daalt van 56.5 K.G. op 49 K.G. Bij functioneel nieronderzoek blijkt een slecht concentratie-vermogen van de nieren te bestaan, vooral t.o.v. keukenzout (S.G. stijgt tot 1018). Wij vinden dus bij deze patiente een secundaire schrompelnier, die geleid heeft tot sterke bloeddrukverhooging met harthypertrophie. Er bestaat een lichte ureumretentie, de indicanaemie is daarentegen niet verhoogd. Op den voorgrond treden de verschijnselen aan het hart en het vaatstelsel en vooral de oedemen, die goed op zoutloos dieet reageeren. Ik meen dat de prognose, evenals in geval 12, dan ook meer van deze twee laatste factoren afhankelijk gesteld moet worden dan van de neiging tot een toxische uraemie.

29 J. C. J., 52 jaar, los werkman.

Ongeveer acht weken geleden heeft patient een scabieskuur doorgemaakt. Na afloop hiervan bestond nog roodheid van de romphuid, die erger is geworden. Patient kreeg dikke

beenen en last van benauwdheid, waarvoor hij wordt opgenomen. Hij heeft geen mictie-klachten. Patient is vroeger altijd gezond geweest.

Bij binnenkomst is patient zeer dyspnoeisch, cyanotisch, heeft een frequente oppervlakkige ademhaling, hij hoest veel en geeft rose schuimend sputum op. Na venae-punctie wordt patient rustiger. Patient heeft op beide beenen nog pustulae, op het verdere lichaam zijn nog overblijfselen te zien van een pyodermie. Patient heeft oedemen van handen en beenen.

Over beide pulmonen zijn veel middelblazige vochtige rhonchi. Links bestaat een hydrothorax. Het hart is hypertrophisch. Er bestaat een klappende 2de aortatoon. De pols is gespannen. De bloeddruk bedraagt 130 mM. kwik.

In het abdomen is ascites aanwezig, die reikt tot even onder den navel.

Urine: Albumen +: Esbach 2‰. Sediment: erythrocyten, leucocyten, korrelcylinders en hyaline cylinders. Quantum 1000 c.c. S.G. 1018.

De benauwdheden komen de volgende dagen terug, na herhaalde aderlatingen verbetert telkens zijn toestand. Vier dagen na opname bedraagt het ureumgehalte van het serum 1.32‰, het indicangehalte is 2.13 mgr/L.

Zes dagen na opname is de algemeene toestand veel verbeterd. Patient is niet meer kortademig, hoest niet meer, de diurese is toegenomen, de oedemen zijn verminderd.

Ruim drie weken na binnenkomst, als patient zich weer volkomen gezond gevoelt, is het ureumgehalte van het serum gedaald tot 0.5‰. De indicanaemie bedraagt nu 1,06 mgr/L Bij functioneel nieronderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Bij ontslag bedraagt de diurese gemiddeld 1900 c.c. met een S.G. van 1012.

Bij binnenkomst vertoonde patient de symptomen van een acute nephritis. Daar echter reeds in het begin een hypertrophia cordis met een klappenden 2den aortatoon bestond, is een exacerbatie van een chronische nephritis (genuine schrompelnier?) aan te nemen. Tijdens het acute stadium bestaan

een ureumretentie en een hyperindicanaemie, die later tot den norm terugkeeren. Een sterke functiestoornis van de nieren blijft niet bestaan. Toch zal bij de prognose rekening gehouden moeten worden met de afwijkingen aan het hart en de lichte hyposthenurie.

30. W. C. V. 68 jaar. Diagnose: pyelo-nephritis.

Patiente is twee jaar geleden in het ziekenhuis opgenomen. Zij had toen een sterke cystitis, hypertrophia cordis en een verhoogden bloeddruk. Zij werd ongenezen ontslagen, heeft nog wel een beetje gewerkt, maar is altijd ziekelijk gebleven.

Zij klaagt sinds twaalf jaren over hart en nieren. Zij heeft last van heftige benauwdheden en hartkloppingen, moet daarbij hoesten en geeft geelachtige fluimen op. Vijf maanden geleden heeft zij bloed opgegeven.

Sedert 42 jaar, na haar eerste bevalling, heeft zij klachten over pijn bij het wateren, zij moet vaak wateren en heeft tenesmi ad urinam, die zeer pijnlijk zijn. De urine was wel eens wat donker van kleur, de dokter zei, dat er bloed in was. Bovendien is zij 6 jaar geleden voor cholelithiasis geopereerd. De klachten zijn echter niet verdwenen. Ook nu nog klaagt zij weleens over pijnaanvallen rechts in den buik, waarbij zij misselijk is. Zij klaagt veel over hoofdpijn, vooral in het achterhoofd. Zij is duizelig, kan slecht zien, heeft last van flikkeren voor de oogen. De eetlust is slecht, zij is vaak misselijk en moet braken. Zij heeft altijd een viezen smaak in den mond, is erg dorstig.

Geen last van neusbloedingen. Wel last van jeuk. Patiente heeft altijd koude handen en voeten, ook paraesthesieën in de vingers en de beenen en klaagt sinds een paar jaar over kleine trekkinkjes in armen en beenen.

Patiente heeft zeven maal een miskraam gehad. Zij heeft vijf gezonde kinderen. Sinds de eerste bevalling een prolapsus uteri. Man gestorven aan appendicitis.

Patiente maakt een zieken indruk, zij is dyspnoeisch; actieve

bedligging. Patiente is apathisch, antwoordt traag op vragen. Slechte voedingstoestand. Zij is anaemisch. De tong is vochtig, sterk beslagen. De pupillen zijn nauw, reageeren op licht en convergentie. Er bestaat een zeer sterke myopie, ook de fundus oculi vertoont sterke myopische veranderingen. Geen retinitis albuminurica.

In de longen bestaat in den linkertop demping met klinkende rhonchi en bronchiaalademen. Het hart is sterk vergroot naar links en naar rechts. De puntstoot staat buiten de voorste axillairlijn. Aan de punt evenals boven de aorta hoort men een zachte systolische en diastolische souffle, de 2de pulmonaaltoon is versterkt. Oedemen bij binnenkomst afwezig.

Reflexen levendig. Geen Babinski.

De urine bevat $^1/_2$ $^0/_{00}$ albumen, in het sediment zijn zeer veel leucocyten, geen cylinders. Quantum 2400 cc. S.G. 1008. Later vermindert diurese, het S.G. blijft gelijk.

In het sputum en in de urine worden geen tuberkelbacillen gevonden.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt 1.75$^0/_{00}$, de indicanaemie is 11 mgr/L.

Patiente krijgt eiwitarm dieet. Langzamerhand gaat haar toestand achteruit. Patiente is suf en slaperig. Zij klaagt het meest over haar hoofdpijn. De benauwdheid is soms zeer heftig, dit komt bij aanvallen (asthma cardiale). Na kamfer en morphine wordt patiente dan rustiger. Patiente heeft voortdurende kleine onwillekeurige contracties van de spieren van armen, handen en beenen. De eetlust is slecht, patiente voelt zich misselijk, braakt echter niet. Zij krijgt oedemen van de beenen en van de handen. De apathie en de sufheid worden erger, gaan tenslotte in coma over. Vertoont daarbij geen Cheynes-Stokes ademen. De pupillen zijn nauw, de reflexen normaal.

Drie weken na de eerste bepaling bedraagt het ureumgehalte 1.98$^0/_{00}$, het indicangehalte is 10 mgr/L.

Sectieverslag: De linker long is aan den top, de rechter

long over zijn geheele oppervlakte met den borstwand vergroeid. In den linkertop bevindt zich een grillig gevormde, nootgroote caverne.

In de linker onderkwab enkele peribronchitische haardjes en tuberkels.

De rechter long is emphysemateus. Op de pleura diaphragmatica beiderzijds enkele tuberkels.

Het hart is groot, stompconisch. De punt wordt door de linkerventrikel gevormd. Aan de mitralis zijn op de linker klep drie verrucae àan den sluitingsrand, die daar ook verdikt is. De aortakleppen zijn goed. De aorta is diffuus vrij sterk geel met weinig arteriosclerose. De art. coron. vertoonen in hun verloop intima vervetting. Rechts zijn de kleppen goed. De hartspier is bleek rood-bruin. Papillairspieren met topfibrose. Gewicht 420 gr. Geen galblaas. Vergroeiing van colon ascendens, colon transversum, dunnen darm en onderrand van de lever. De lever is te klein. Gewicht 1000 gr.

Nieren. De ureteren zijn niet verwijd. Het pelvis hangt beiderzijds als een zakvormig aanhangsel aan de kleine nieren, die slap zijn, met vastere gedeelten. De kapsel is verdikt, het oppervlak is zeer fijn oneffen. De linker nier is kleiner dan de rechter. Sneevlak: in de linker nier is nog wat bleek troebel nierweefsel terug te vinden met slechte teekening. Het nierweefsel is bijna geheel verdwenen in den wand van de zak met bindweefselachtige lijsten, waarin hier en daar misschien nog resten van nierweefsel en gapende vaatjes te zijn. De wand is vrij glad. Het pelvis is wat geinjicieerd en dik, de inhoud van den zak bestaat uit een lichtbloederige, vrij dikke, etterachtige massa. De rechter nier is volmaakt gelijk aan de linker, met nog minder te herkennen nierweefsel en met als inhoud een sterk troebele urine. Gew. 170 gr. De blaas is wijd, het slijmvlies is geïnjicieerd, met bloedinkjes, bevat sterk troebele urine. Rechts bestaat een nootgroote peervormige ovariaalcyste.

Microscopisch vertoonen de nieren op de plaatsen waar

macroscopisch nog wat nierweefsel aanwezig is, enkele goede glomeruli en wijde tubuli. Een groot aantal hyaline glomeruli wordt gevonden met atrophische tubuli en hyaline vaatjes in vrij dicht bindweefsel. Bij deze patiente vinden wij dus de klassieke uraemische symptomen. Ook een ureumretentie en een hyperindicanaemie zijn aan te toonen. Welke van de verschijnselen veroorzaakt worden door de toxische uraemie en welke symptomen voor rekening komen van de veranderingen aan het hart en vaatstelsel is moeilijk te zeggen. De aanvallen van benauwdheid, de kryaesthesie, de paraesthesieën, de oedemen, die op het laatst optreden zijn wel de symptomen van de chronische pseudo-uraemie; de apathie, de nauwe pupillen, de nystagmus, de fibrillaire contracties, de pruritus en tenslotte het coma moeten wel tot de toxische uraemie gerekend worden. De hardnekkige hoofdpijnen, waaraan patiente leed, komen bij beide syndromen voor; welke van de twee deze veroorzaakt, is niet uit te maken.

31. G. A. 25 jaar, electricien. Diagnose: Secundaire schrompelnier.

Patient kreeg zes weken geleden last van braken. Hij had daarbij steeds een bitteren smaak in den mond en last van tandvleeschbloedingen. Hij liet toen zijn urine onderzoeken, waarbij bleek, dat hij het aan de nieren had. Patient is gauw vermoeid, kan niet meer werken. Hij had zeer veel last van hoofdpijn en klaagt over pijn in de lendenstreek beiderzijds. De laatste vier dagen is patient slecht gaan zien, zelfs voorwerpen op $^1/_2$ M. afstand onderscheidt hij niet scherp. Patient watert weinig. Vier weken geleden kreeg patient een facialisparese, die teruggegaan is. De voorafgaande jaren heeft patient nu en dan bij lang staan dikke beenen gehad. Voor vier jaren had hij dit ook al; toen heeft hij gedurende 6 maanden zeer donkere urine gewaterd, hij voelde zich echter toen volkomen goed.

Patient heeft oedeem van het gelaat, dat bleek is en pasteus. De pupillen zijn nauw, reageeren niet op licht, iets op

convergentie. De tong wordt recht uitgestoken, is droog en beslagen. Geen stomatitis. Geen facialisparalyse. Er bestaat een hypertrophia cordis, de 2de aortatoon is klinkend, de pols is gespannen, de bloeddruk bedraagt 180 m.M. kwik. De reflexen zijn normaal. Geen Babinski. Geen oedeem van de beenen. Beiderzijds is een retinitis albuminurica.

Urine: Albumen +. Sediment: enkele roode en witte bloedlichaampjes, cylinders. Quantum 1100 cc. S.G. 1009. Het ureumgehalte van het bloedserum bedraagt 3.5‰, het indicangehalte is 24 mgr/L.

Vijf dagen na opname krijgt patient voortdurende eclamptische aanvallen, waarbij periodisch ademen optreedt. Lumbaalpunctie brengt een voorbijgaande verbetering. Den volgenden dag treden echter de aanvallen opnieuw op, waaronder patient succombeert.

Sectieverslag: In de longen enkele lobulaire pneumonische haardjes. Het pericard bevat 80 c.c. helder geel vocht. Het hart is stompconisch. De punt wordt gevormd door den linkerventrikel. De mitraal- en aorta kleppen flotteeren goed. In het begin van de aorta geringe intimavervetting. Rechts zijn de kleppen goed. De hartspier is bleek, iets geelachtig bruin. Bloedinkjes onder het endocard. Gewicht 425 gr.

De nieren wegen 270 gr., zijn iets te klein.

Het perirenale weefsel is vrij vast met de kapsel verbonden. De kleur is grijs-bruin. De kapsel is glad glanzend, laat vrij moeilijk los. Het oppervlak is fijn korrelig. De korrels zijn speldeknopgroot en bleek geel van kleur. De lager gelegen gedeelten tusschen de korrels zijn grijsrood. Sneevlak: de schors is smal, grof van teekening, met zeer kleine gele puntjes doorzaaid, waartusschen het schorsweefsel een meer bleek-grijs-roode kleur bezit. De columnae Bertini vertoonen bijna alle in hun geheel een bleek gele kleur, waar hier en daar conflueerende gele plekjes in zijn te herkennen. De schors puilt iets uit de kapsel en boven het merg uit. De mergpyramiden zijn bleek. Onder de kapsel zijn enkele zeer kleine bloedinkjes te zien.

Het pelvis is iets geinjicieerd.

Microscopisch vertoont het interstitium van de nier veel bindweefsel en kleincellig infiltraat. De tubuli contori zijn vervet, gedeeltelijk verwijd, gedeeltelijk atrophisch. De glomeruli zijn voor een groot deel hyaline veranderd. De nog min of meer intacte glomeruli vertoonen duidelijk de twee bladen van de Bowmann'sche kapsel, eenigszins uit elkaar gedrongen, waartusschen eiwit en hier en daar cellen. Vele tubuli, met uitzondering van de tubuli contorti, vertoonen hyaline cylinders en gestold eiwit in het lumen.

De schedelkap is wat adhaerent op de dura. De rechter hersenhelft, nog door dura bedekt, schijnt iets grooter dan links. De sinus long. bevat wat vloeibaar bloed en een bont stolsel. De dura is met moeite in een plooi op te lichten. Rechts is een geringe, vlakke subdurale bloeding; matig veel vocht, bloederig gekleurd onder de dura. De gyri zijn duidelijk afgeplat, de sulci wat smal. Enkele pia-verdikkingen, stipvormig en wat grooter. Links is geen bloed onder de dura, overigens als rechts; er is een halve cent groote witte pia-verdikking in de frontaalhersenen. In de beide middelste schedelgroeven is een geringe vlakke bloeding. Er is weinig vocht aan de hersenbasis. Geen duidelijke arteriosclerose van de hersenvaten. Het hersengewicht bedraagt 1400 gr.

Op doorsnede vindt men links in den nucleus caudatus over een halve-cent-groot oppervlak een groepje kleine bloedingen. Ook in den rechter nucleus caudatus zijn twee kleine groepjes bloedingen.

Naast een uitgesproken toxische uraemie, met een sterke ureum- en indicanretentie, treedt bij dezen patient ook een eclamptiform insult op. Een eclamptische uraemie zou dus ook nog aangenomen kunnen worden.

In de inleiding deelde ik mede, dat deze vorm van uraemie een vrij gunstige prognose had, dank zij de gunstige werking van de lumbaalpunctie; deze heeft echter in dit geval geen resultaat gehad. Daarom ben ik wat nader ingegaan op de resultaten van de hersensectie. Misschien werd hierbij

een licht hersenoedeem gevonden, in elk geval werden echter ook andere organische afwijkingen aangetoond, die voor het insult aansprakelijk gesteld zouden kunnen worden.

32. D. P., 65 jaar. Diagnose: blaascarcinoom.

Patiente klaagt sinds $^1/_2$ jaar over bloedwateren, soms groote hoeveelheden. Daarbij had zij heftige pijnen, terwijl soms stolsels meekwamen. Zij moest vaak kleine beetjes wateren. Zij had voortdurenden aandrang, die overging als zij iets gewaterd had. Nu is patiente sinds 4 maanden incontinent. Zij heeft in de rechter lies een pijnlijk bultje gekregen, terwijl het rechterbeen dik is geworden. Vroeger heeft patiente nooit oedemen gehad. Den laatsten tijd is patiente ontzettend vermagerd. Sinds 6 weken is patiente heesch geworden en moet zij hoesten.

De eetlust is slecht, patiente is misselijk en braakt veel. Zij heeft een viezen smaak in den mond en is erg dorstig. Geen last van hoofdpijn, geen oogklachten; wel kryaesthesie.

Patiente is zeer cachectisch. Anaemische slijmvliezen. Zadelneus. Er bestaat ozaena. Bruin beslagen droge tong, foetor ex ore. Fundus oculi normaal. Klierzwellingen: supraclaviculair, axillair en inguinaal.

In de longen bestaat een diffuse bronchitis. Het hart is vergroot naar links. De 2de aortatoon is klappend. Algemeene arteriosclerose. De pols lijkt niet gespannen. De bloeddruk bedraagt 120 m.M. kwik.

Het abdomen is moeilijk te palpeeren door sterke spierspanning. Geen ascites. De blaas reikt tot halfweg navelhoogte. De blaasdemping verdwijnt niet na catheteriseeren. Er bestaat een hernia inguinalis sin.

In de rechter lies is een sterk pijnlijke klierzwelling. Er zijn op het rechterbeen, dat in zijn geheel oedemateus is, uitgezette venen zichtbaar. Ook het rechter labium majus is oedemateus. Het vaginaal toucher is zeer pijnlijk. Aan den voorkant voelt men een grooten harden tumor, die met de omgeving vergroeid en niet te begrenzen is.

Urine: Patiente is incontinent. De urine bevat veel bloed.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt 2.09 $^0/_{00}$, het indicangehalte is 8 mgr/L.

De algemeene toestand gaat langzamerhand achteruit. Patiente braakt veel, klaagt over sterke dorst, heeft kleine convulsies van de handspieren en wordt suf en apathisch.

Drie weken na de eerste bepaling is het ureumgehalte van het serum 1.83 $^0/_{00}$, de indicanaemie bedraagt nu 6.4 mgr/L.

Patiente krijgt ook oëdeem van het andere been en van de handen en succombeert tenslotte in uraemisch coma.

Ook hier dus weer een geval van een uitgesproken toxische uraemie met sterke ureumretentie en verhoogde indicanaemie.

33. J. R., 70 jaar, politieagent. Diagnose: carcinoma prostatae, secundaire schrompelnier.

Patient heeft sinds een half jaar urineklachten. Hij kan moeilijk wateren. Het urineeren is pijnlijk en hij moet vaak kleine beetjes wateren. Soms is patient incontinent. De laatste dagen kan hij in het geheel niet meer wateren, waarvoor patient op de chirurgische afdeeling van Prof. Lanz werd opgenomen. De urine is donker en troebel geworden.

Voor 25 jaar is patient ziek geweest. Hij had een dik gezicht, handen en romp en heeft toen 4 maanden melkdieet gehad. Daarna is hij weer heelemaal gezond geweest. Ongeveer 10 jaar geleden kreeg patient last van hartkloppingen en benauwdheid bij beweging. Geen dikke beenen. Hij heeft veel last van koude handen en voeten, is den laatsten tijd veel vermagerd. Geen hoofdpijn. Visus goed. De eetlust is slecht; patient heeft altijd een drogen mond, is erg dorstig. Patient is dyspnoeisch.

Het hart is naar links vergroot. Geen klappende 2de aortatoon. De pols is gespannen. De bloeddruk bedraagt 160 m.M. kwik.

Er bestaat een carcinoma prostatae. Bij binnenkomst is een blaasfistel aangelegd. Twee dagen na opname bedraagt het ureumgehalte van het serum 1.56 $^0/_{00}$, het indicangehalte is 4.3 mgr/L.

Na 10 dagen is de algemeene toestand veel verbeterd. De dyspnoe is verdwenen. Nu bedraagt het ureumgehalte van het serum 0.38 mgr $^0/_{00}$, de indicanaemie is 0.53 mgr/L.

Wij zien dus een snel verbeterende azotaemie, waarbij èn de ureum retentie èn de indicanretentie tot normale waarden dalen. Waarop deze azotaemie berust, is niet met zekerheid uit te maken. Het meest waarschijnlijke is, dat bij een slechte nierfunctie nog de urineretentie door het prostaatcarcinoom komt, die tezamen de azotaemie veroorzaken. Nadat de mechanische hindernis opgeheven is, verbetert de toestand snel.

34. P. de Z., 49 jaar. Diagnose: acute nephritis.

Patiente is een week geleden ziek geworden. Zij braakte alles uit wat zij gegeten had, had diarrhoe en last van hoofdpijn. Zij was daarbij erg slap. Kon armen en beenen niet bewegen. Patiente had veel dorst. Bij binnenkomst is patiente suf en braakte onophoudelijk. Patiente heeft geen oedemen. Aan hart en longen zijn geen organische afwijkingen. De pols is normaal van spanning, frequent. De bloeddruk bedraagt 125 m.M. kwik.

De urine is spaarzaam (400 cc. S. G. 21). Bevat zeer veel eiwit: $10\,^0/_{00}$. Esbach. In het sediment zijn zeer veel roode bloedlichaampjes, korrelcylinders en hyaline cylinders.

Het ureumgehalte van het bloedserum bedraagt $0.76\,^0/_{00}$, het indicangehalte is 3.2 mgr/L.

Bij een acute nephritis zien we dus een azotaemie optreden, waarbij een lichte ureumretentie en een duidelijke indicanretentie bestaat. De nephritis geneest spoedig en patiente wordt hersteld ontslagen.

35. B., 64 jaar, bankwerker. Genuine schrompelnier.

Patient is 5 maanden geleden ziek geworden met hoesten en kortademigheid. Hij had aanvallen van benauwdheid, vooral 's avonds. Hij kreeg ook dikke beenen, had echter geen last van hartkloppingen. De eetlust is vooral den laatsten tijd slecht. Vroeger was patient altijd gezond. Hij heeft

nooit oedemen gehad. Geen mictieklachten. Defaecatie normaal. Bij binnenkomst is patient dyspnoeisch en iets cyanotisch. Er bestaat een emphysema pulmonum met diffuse bronchitis. De linker pleura bevat een handbreed hoog transsudaat.

Het hart is iets hypertrophisch naar links. De 2de aortatoon is klinkend. De pols is gespannen, onregelmatig. Het vat is te voelen, geslingerd. De bloeddruk bedraagt 160 m.M. kwik.

Geen ascites. Licht oedeem van de beenen. Het ureumgehalte van het bloedserum is bij binnenkomst 1.13 $^0/_{00}$, het indicangehalte bedraagt 0.32 mgr/L.

Een week later, nadat de algemeene toestand van patient veel verbeterd is, bedraagt het ureumgehalte 0.55 $^0/_{00}$, de indicanaemie is op dezelfde hoogte gebleven.

Langzamerhand gaat de toestand nu achteruit. De benauwdheden nemen toe, patient klaagt over hartkloppingen, de oedemen, die eerst verminderd waren, worden erger. De hartbezwaren treden dus op den voorgrond. Patient succombeert plotseling.

Sectieverslag. De linker pleuraholte bevat 2 L. bloederig troebel vocht. Het hart is hypertrophisch en gedilateerd. De spier is hypertrophisch. Er bestaat een topfibrose van de papillairspieren. Het gewicht is 650 Gr.

De nieren zijn wat groot, vast van consistentie. De kapsel is iets adhaerent. Het oppervlak is iets korrelig. Het sneevlak is donker blauw-rood van kleur. De teekening is even te zien. Gewicht 500 Gr.

Microscopisch zijn nog vele intacte glomeruli. Er is een lichte vermeerdering van het bindweefsel. Wij vinden dus een beginstadium van een genuine schrompelnier, waarbij tijdens een decompensatio cordis het ureumgehalte van het bloedserum stijgt tot 1.13 $^0/_{00}$, een indicanretentie is daarbij niet aan te toonen. De hart- en vaatverschijnselen treden in het ziektebeeld op den voorgrond.

36. M. M. 29 jaar, reiziger. Sublimaatintoxicatie.

Vijf dagen voor opname voelde patient zich niet goed.

Hij had hoofdpijn, pijn in de armen en beenen. Zijn mond was van binnen gezwollen en pijnlijk. Hij is den volgenden dag te bed gebleven, kreeg last van buikpijn. Den volgenden dag kreeg patient bloeddiarrhoe met hevige krampen in den buik en heeft dien dag ook bloed gebraakt. Dit is zoo tot den dag van opname gebleven, toen begon patient te hikken.

1 Oct. Patient heeft bij opname sinds 3 dagen niet geurineerd. Hij is wat suf, maar maakt geen zwaar zieken indruk. De tong is vrij vochtig met wat bruin beslag. De gingiva is zeer pijnlijk, gezwollen en licht bloedend. Bij den overgang van het wangslijmvlies op het tandvleesch zijn donker blauw verkleurde ulcera. De pharynx is niet rood. Sterke foetor ex ore. De ademhaling is rustig. Patient hikt voortdurend. De pols is normaal. Reflexen normaal. Aan longen en hart geen afwijking (achter niet onderzocht). Het abdomen is ingetrokken, beweegt bij de ademhaling. Geen locale défense. Geen pijnlijkheid bij oppervlakkige betasting. Patient klaagt over sterke dorst. Hij heeft verschillende malen bloederige, roode tot zwarte diarrhoëen gehad, die tot den dood toe blijven bestaan.

3 Oct. Patient hikt nog steeds. De stomatitis is verergerd. In de ontlasting kon geen kwik aangetoond worden. 's Avonds per catheter 10 c.c. urine afgetapt, waarin veel albumen, geen cylinders, leucocyten. Het ureumgehalte van het bloedserum bedraagt 3.6‰.

5 Oct. Patient heeft gisteren 400 c.c. spontaan geurineerd. S.G. 1010. De diurese is heden 1500 cc. S.G. 1015. Esbach ¼ ‰. Het sediment bevat enkele roode en witte bloedlichaampjes, een enkel stukje korrelcylinder. Patient vertoont geen uraemische symptomen. Het ureumgehalte van het bloedserum bedraagt 5.8 ‰, de indican aemie is 10.6 mgr/L.

6 Oct. De toestand is iets verbeterd. De stomatitis is iets beter. Patient heeft weinig klachten, is compos mentis. De bloeddruk bedraagt 90 m.M. kwik. De diurese is 1500 cc. S.G. 1015.

7 Oct. 's Nachts heeft patient gedelireerd, wilde zijn bed uit, was incontinent, voortdurend zwarte diarrhoeën. De toestand is achteruitgaand. Patient is suf en verward. Geen klachten, alleen tenesmi ad alvi. Hij heeft zeer weinig gewaterd. De pupillen zijn nauw, reageeren traag. De sufheid neemt toe.

8 Oct. Patient heeft 's nachts voortdurend gedelireerd, is nu somnolent, geeft nog goed antwoord op vragen, herkent de omgeving. Het gezicht is nu sterk ingevallen. De tong is droog. Hij krijgt decubitus, de algemeene toestand gaat snel achteruit. Anurie. Hij vertoont een zeer diepe ademhaling, wordt 's avonds comateus, vertoont lichte convulsies en succombeert den volgenden dag in coma.

Sectie-verslag: Stomatitis vooral op overgang tusschen tandvleesch en lip. Geen oedeem. Het hart is normaal van grootte; geen afwijkingen. Longen: Links komt uit den hoofdbronchus schuimend vocht. Het sneevlak is overal fluweelig, zeer vochtig oedemateus. In de rechter onderkwab is een croupeuze pneumonie in het stadium van de grijze hepatisatie. De nieren zijn iets te groot, zeer bleek, leemkleurig. De kapsel laat gemakkelijk los. Het oppervlak is glad, met stellulae. De nieren zijn zeer broos. Het sneevlak is glad, de pyramiden rood, de schors is leemkleurig, iets uitpuilend boven de pyramiden, vooral de columnae Bertini. De teekening is onduidelijk, hier en daar weg, op sommige plaatsen vervangen door een grove teekening van niet evenwijdige van het merg uitgaande stralen. De glomeruli zijn niet met het bloote oog te zien, wel zijn hier en daar ronde even promineerende geelachtige vlekjes te zien. Het gewicht bedraagt 325 gr. Aan het oppervlak enkele kleine cysten.

Het rectum vertoont eenige diphtheritische zweren, deze nemen naar boven in het colon toe in aantal en grootte, tot aan de valvula Bauhini. De Peyersche plaques zijn een weinig gezwollen, de solitair follikels wat sterker. Het slijmvlies van den dunnen darm is gezwollen en oedemateus. De oesophagus vertoont bij de cardia eenige bloederige erosies.

Wij zien hier dus een geval van sublimaatvergiftiging, waarbij een anurie met klassieke verschijnselen optreedt. Niettegenstaande een sterk verhoogd ureumgehalte van het serum met hooge indicanaemie vertoonde de patient langen tijd geen uraemische verschijnselen. Tenslotte wordt patient verward en succombeert toch in uraemisch coma.

37. S. 56 jaar. Diagnose: genuine schrompelnier.

Deze patient werd alleen consultatief onderzocht, zoodat ik niet beschik over uitgebreide klinische gegevens. Patient klaagt sinds $^1/_2$ jaar over slecht zien. Hij heeft geen last van hoofdpijn en moet den laatsten tijd veel braken en heeft diarrhoeën. Patient heeft nooit dikke handen, voeten of een dik gezicht gehad. Geen hartkloppingen, wel in de laatste tijd last van benauwdheid. De eetlust is goed, patient heeft geen dorst. Hij moet vaak wateren, ook 's nachts. Bij onderzoek bestaat een dubbelzijdige retinitis albnminurica. Het hart is iets naar links vergroot, geen klappende 2de aortatoon. De pols is gespannen. De bloeddruk bedraagt 280 m.M. kwik. De urine bevat $4^0/_{00}$ eiwit. In het sediment zijn enkele roode en witte bloedlichaampjes, veel korrelcylinders. Patient watert weinig. Het S.G. van de urine bedraagt 1008. Het ureumgehalte van het serum is $1.94^0/_{00}$, het indicangehalte bedraagt 10.6 mgr/L. Eenige weken na onderzoek is patient gesuccombeerd. Onder welke verschijnselen heb ik niet kunnen vernemen.

38. H. 50 jaar. Melkslijter.

Patient heeft den laatsten tijd last van moeheid, slecht slapen, ook klaagde hij over hoofdpijn. Hij had geen last van neusbloedingen, geen huidjeuk. De laatste week kreeg hij een dik gezicht en dikke beenen. Patient hoest soms en geeft ook op. Klaagt over heftige benauwdheid. Geen hartkloppingen. De eetlust was vroeger altijd goed, is nu verminderd. Patient was vroeger altijd gezond, heeft nooit een dik gezicht gehad, nooit dikke beenen, maar heeft al vanaf

zijn jeugd grooten honger en dorst en polyurie. De mictie is frequent, ook 's nachts, de laatste dagen minder. Patient is dyspnoeisch; niet geheel compos mentis, wat verward, maakt den indruk de vragen slechts langzaam te begrijpen. Er bestaat een sterke foetor ex ore, t.g.v. een sterke stomatitis. De pupillen zijn nauw, reageeren op licht en convergentie. De pols is regulair, aequaal, gespannen. De bloeddruk bedraagt 180 m.M. kwik. Het hart is sterk hypertrophisch. Misschien is er wat vocht in het pericard aanwezig. De harttonen zijn dof. De 2de aortatoon is niet bijzonder geaccentueerd.

In de pulmonen diffuse bronchitis.

Oedemen van handen en voeten.

De urine bevat $1\%_{00}$ albumen. Het sediment vertoont leucocyten, hyaline- en korrelcylinders. Quantum 1000 c.c. S.G. 1010.

Het ureumgehalte van het serum bedraagt $3{,}1\%_{00}$, het indicangehalte is 6.4 mgr/L.

De toestand gaat langzamerhand achteruit, patient wordt suffer, heeft kleine fibrillaire contracties van de spieren, heeft heftige benauwdheden en succombeert ten slotte in uraemisch coma.

Sectie-verslag: Sterke hydrops. Zoowel in den buik, als in beide borsthelften $\pm$ 100 c.c. helder vocht.

Het hart is belangrijk hypertrophisch en gedilateerd. De punt wordt door beide ventrikels gevormd. De ostieën zijn wijd; de kleppen zijn goed. Alle hartsruimten zijn te wijd. De hartspier is zeer sterk troebel, gemakkelijk verscheurbaar. De aorta is matig arteriosclerotisch, de art. coron. wat meer. Het gewicht is 650 gr.

De longen zijn geindureerd. Stuwingsmilt.

Lichte leverstuwing.

De nieren zijn iets te klein, de capsula adiposa laat wat moeilijk los. Het oppervlak is grof korrelig, de verhevenheden zijn wat lichter van kleur; daartusschen is een fijne korreling. Er zijn vier kleine cysten aan het oppervlak. De kapsel laat

vrij gemakkelijk los. Het sneevlak is licht korrelig, de pyramiden zijn een weinig cyanotisch. De schorsteekening is bijna geheel verdwenen. Het pelvis is iets verwijd, het subpelvaire vet is wat toegenomen. Gewicht 250 gr.

Klinisch had ik de diagnose van dit geval op een genuine schrompelnier gesteld. In de anamnese waren geen aanwijzigingen voor een vroeger doorstane acute nephritis. Toch werd bij de obductie een secundaire schrompelnier gevonden. Een dergelijke verkeerde diagnose zal wel vaker voorkomen. Als de anamnese geen afwijkingen geeft, is in het eindstadium een differentiaaldiagnose tusschen een genuine en een secundaire schrompelnier dikwijls onmogelijk. Het eenige wat ons hier een vingerwijziging had kunnen zijn is de honger, dorst en polyurie, die patient van zijn jeugd af aan heeft gehad.

Wij zien hier weer een duidelijke toxische uraemie gecombineerd met een chronische pseudo-uraemie. Het ureumgehalte en het indicangehalte zijn hier duidelijk verhoogd.

39. K. 62 jaar. Diagnose: genuine schrompelnier.

Van dezen patient werd mij bloedserum toegezonden ter onderzoek.

Sinds vier jaar was bekend, dat patient een lichte eiwitreactie en enkele cylinders in de urine had. Subjectieve klachten had patient niet. Deze zijn eerst anderhalf jaar geleden opgetreden. Hij klaagde toen over misselijkheid, en slechte eetlust; verder voelde hij zich goed. Nu ongeveer een jaar geleden kreeg patient klachten over benauwdheid. De pols was irregulair en gespannen.

Het hart was hypertrophisch, de bloeddruk verhoogd. Cardiotonica en een rustkuur verbeterden den toestand wel, maar patient is sinds dien tijd nooit meer valide geweest. Langzamerhand gaat de toestand achteruit. Hierbij treden hart- en vaatverschijnselen op den voorgrond: patient krijgt cardiale oedemen, een haemorrhagisch infarkt met vocht in de linkerpleuraholte, aanvallen van longoedeem. Bovendien is patient

uraemisch: hij braakt, is suf, verward, heeft dwangbewegingen, last van jeuk, geen hoofdpijn, geen stomatitis.

De diurese is gering. Het S.G. is laag. Ongeveer $1^1/_2$ maand voor den exitus letalis bedraagt het ureumgehalte van het serum $2\,^0/_{00}$, de indicanaemie is 5.3 mgr/L.

Patient succombeert in uraemisch coma.

40. F., 42 jaar, Fabrieksarbeider. Diagnose: secundaire schrompelnier.

Patient is ongeveer twee maanden ziek. Hij heeft last van hoofdpijn en van pijn in de lendenen. Daarbij is hij duizelig, heeft weinig eetlust. Hij heeft geen last van hartkloppingen, is wel wat benauwd op de borst en moet wat hoesten. Den laatsten tijd watert patient weinig, de urine is donker van kleur en troebel geworden.

Patient klaagt zelf over sufheid; hij kan goed zien. Acht jaar geleden heeft hij hetzelfde gehad. Hij had toen ook oedeem van gezicht, handen en beenen. In den tusschentijd is patient gezond geweest.

Patient heeft oedeem van gezicht en beenen. Hij ziet er slecht en bleek uit. Maakt een ietwat suffen indruk. Iets dyspnoeisch. In de longen bestaat beiderzijds boven de onderkwabben een lichte demping, met kleine en middelblazige rhonchi. Het hart is vergroot naar links. De 2de aortatoon is luid en klappend. De pols is gespannen. De bloeddruk bedraagt 150 m.M. kwik. In het abdomen geen afwijkingen. De urine bevat $10\,^0/_{00}$ albumen. In het sediment zijn veel erythrocyten, enkele leucocyten, hyaline en korrelcylinders. De diurese is 1000 cc. met een S. G. van 1016. Het ureumgehalte van het bloedserum bedraagt $2\,^0/_{00}$, de indicanaemie is 6.4 mgr/L.

Deze toestand blijft zoo langen tijd bestaan. Door cardiotonica en diuretica kan de diurese niet bevorderd worden. Ook subjectief blijven dezelfde klachten bestaan. Patient krijgt diarrhoeën, braakt niet. Er bestaat geen stomatitis, wel een sterke foetor ex ore. Patient vertoont geen convulsies.

Wij zien hier dus het eindstadium van een secundaire schrompelnier. De sufheid en de hoofdpijn zijn wel de meest op den voorgrond tredende symptomen. De verschijnselen aan het hart en het vaatstelsel zijn in dit geval niet zoo intensief, wij zien hier meer een zuiver beeld van de toxische uraemie. De prognose is hierbij infaust te stellen, het ureumgehalte van het serum en ook de indicanaemie zijn sterk verhoogd. Ook de algemeene toestand van patient gaat niet vooruit; van een acute exacerbatie, die wij zoo vaak in het verloop van een nephritis zien optreden en dan meestal spoedig zien teruggaan, is in dit geval geen sprake. Het is dan ook te verwachten, dat het verloop van de ziekte progredient zal zijn.

# HOOFDSTUK IV.

**Samenvattingen en Conclusies.**

Bij de beschrijving van de ziektegevallen heb ik getracht de verschillende vormen van de uraemie, die ik in het eerste hoofdstuk besproken heb, zooveel mogelijk te onderscheiden. Bij een klinische beschrijving zal dit echter op groote moeilijkheden stuiten.

Meestal zullen bij een nephritis naast symptomen door een ureumretentie veroorzaakt, ook verschijnselen aan het hart en het vaatstelsel niet ontbreken, terwijl in de derde plaats nog een eclamptische uraemie kan optreden. Een onderscheiding van deze syndromen is dan ook dikwijls uiterst moeilijk. Alleen in zeer enkele gevallen zal de zuivere vorm van een bepaald symptomencomplex optreden.

Ik wil nu nader ingaan op enkele gevallen, waarbij m. i. een bepaalde vorm van de uraemie op den voorgrond treedt.

De eclamptische uraemie heb ik slechts één keer waargenomen. Het betreft geval 13. Wij zien hier ernstige uraemische verschijnselen, zonder dat een ureumretentie kon aangetoond worden.

De lumbaalpunctie heeft een uitstekend resultaat en ik kan mij dit niet anders verklaren, dan door aan te nemen, dat een hersenoedeem de oorzaak is geweest van de symptomen.

Tot een eclamptisch insult is het in dit geval niet

gekomen, wat m. i. niet pleit tegen de diagnose van een eclamptische uraemie. Het insult is door de lumbaalpunctie vermeden.

Ook in geval 31 is een eclamptisch insult opgetreden. Naast een duidelijke toxische uraemie bestond een eclamptische uraemie. De lumbaalpunctie had hier geen resultaat. Bij de sectie werden behalve het hersenoedeem, dat de oorzaak van de aanvallen had kunnen zijn, ook bloedingen in de dura mater en de hersensubstantie gevonden.

Het is nu mogelijk, dat deze afwijkingen de oorzaak zijn geweest van het eclamptisch insult, waarbij de gunstige werking van de lumbaalpunctie achterwege bleef.

De toxische uraemie is in verscheidene gevallen waargenomen. Meestal traden hierbij ook hart- en vaatverschijnselen op, die het beeld van de toxische uraemie minder duidelijk deden uitkomen. De chronische pseudo-uraemie, het syndrome hypertonique van de Franschen, is in deze gevallen dan ook meestal waar te nemen; de gevallen 30 en 32 vertoonden b.v. zeer duidelijk het verschijnsel, dat door Dieulafoy „le doigt mort" genoemd werd. De aanvallen van benauwdheid, van plotselinge hartzwakte en longoedeem waren in die gevallen ook waar te nemen.

Gaan wij de gevallen na, waarin een ureumretentie aangetoond kon worden, dan zijn er slechts enkele, waarbij het beeld van de toxische uraemie op den voorgrond treedt. Hieronder zou ik de gevallen 22, 26, 34, 36, 37 en 40 willen rangschikken. De meest opvallende symptomen, die hierbij voorkomen, zijn wel de sufheid, de apathie en de slechte eetlust gepaard

gaande met misselijkheid, braken en dorst. Ik geloof dan ook, dat dit de belangrijkste toxisch-uraemische verschijnselen zijn.

Daarbij komen dan nog wel de stomatitis, de pruritus, de kleine fibrillaire contracties en dwangbewegingen, de retinitis albuminurica; deze verschijnselen zijn echter niet zoo constant als de eerstgenoemde.

De klachten beschreven in de gevallen 15, 16, 18, 19, 20, 21 en 35 zijn wel alleen op de afwijkingen aan hart- en vaatstelsel terug te voeren. Onder deze is geval 20 bijzonder interessant. Het epileptiforme insult, dat bij dezen patient is opgetreden, is een voorbeeld, hoe bij hart- en vaatziekten tengevolge van nierlijden een op epilepsie gelijkend ziektebeeld kan optreden. Dat bij hartaandoeningen zonder nierziekte ook dergelijke aanvallen kunnen optreden, bewijst geval 8.

Zooals Volhard en Fahr mededeelen, brengt hun nieuwe indeeling van de verschijnselen, die bij uraemie voorkomen, geen nieuwe feiten. Zij trachten alleen, door de verschillende symptomencomplexen goed te onderscheiden, een betere verklaring van de verschijnselen te geven. Ik geloof zeker, dat door hun onderzoekingen verschillende vragen verklaard worden, die vroeger onopgelost bleven.

De vraag was n.l., of de ureumretentie wel de goede indicator was voor de beoordeeling van uraemische toestanden. Men vond vaak een laag ureumgehalte in het bloedserum bij personen, die klinisch ernstige uraemische symptomen vertoonden. Het is nu de verdienste van Volhard en Fahr geweest, dat zij erop gewezen hebben, dat ook andere toestanden soortgelijke

verschijnselen kunnen geven, die slechts uiterst moeilijk van de echte uraemie zijn te onderscheiden.

De vergelijking van de hart- en vaatverschijnselen van de nierlijders met de symptomen, die bij de loodvergiftiging aan deze organen voorkomen, van de krampaanvallen van uraemische patienten met de eclampsie, bracht hen er toe de bovengenoemde indeeling samen te stellen. Juist in de bepaling van het ureumgehalte van het serum bezitten wij een belangrijk middel om na te gaan, welke verschijnselen van toxischen aard zijn en welke niet. De indeeling geeft dus geen gegevens omtrent den aard van de nieraandoening, maar tracht alleen een beter inzicht te geven in de pathogenese van het uraemische ziektebeeld. In verband hiermede zou ik willen wijzen op de gevallen 13, 18 en 21, gevallen, die klinisch uiterst moeilijk van de echte uraemie waren te onderscheiden, maar waarbij het normale ureumgehalte van het serum ons in staat stelde een toxische uraemie uit te sluiten en de diagnose te stellen resp. op eclamptische en chronische pseudouraemie.

Ik geloof dan ook zeker, dat de grondgedachte van deze indeeling juist is; de symptomen van de verschillende groepen gelijken echter zoo sterk op elkaar en komen bovendien zoo vaak gecombineerd voor, dat dikwijls alleen het serumonderzoek ons kan helpen een nadere diagnose te stellen. Dat dit niet alleen uit een theoretisch, maar ook uit een prognostisch en een therapeutisch oogpunt van belang is, heb ik reeds in de inleiding van dit proefschrift medegedeeld. Daarbij heb ik ook een kort overzicht gegeven over de

meeningen omtrent de prognostische waarde van de ureumbepalingen in het bloedserum.

Ik wil nu de resultaten van de andere onderzoekingsmethoden, die ik bij mijn onderzoekingen heb toegepast, bespreken en wel eerst het functioneel nieronderzoek, om tenslotte de praktische waarde van de bepaling van het indicangehalte van het bloedserum na te gaan.

Uit een theoretisch oogpunt is het functioneel nieronderzoek zeker interessant. Het stelt ons in staat, afwijkingen in het wateruitscheidings- en concentratievermogen van de nieren in maat en getal uit te drukken. Voor de praktijk brengt deze methode echter haar bezwaren mee. Den patienten worden enkele beproevingen opgelegd, waaraan sommigen onmogelijk kunnen voldoen. Het drinken van 1 L. water of slappe thee op de nuchtere maag is al niet prettig, maar de vochtonthouding bij de concentratieproef is voor nierlijders, die toch al dikwijls over dorst klagen, soms ondragelijk. Voor den medicus is een functioneel nieronderzoek een tijdroovend werk, dat eigenlijk alleen in een kliniek stelselmatig toegepast kan worden. Dit alles zou nu geen bezwaar zijn, als de resultaten van het onderzoek ons voldoende inzicht gaven omtrent de nierfunctie en daardoor omtrent de prognose van de nephritis.

Bij lichte afwijkingen van den normalen uitslag is het gevaarlijk om zekere conclusies te trekken; daarvoor zijn de uitkomsten te veel afhankelijk van de individueele reactie van den patient. Toonen echter de uitkomsten duidelijke stoornissen aan, dan zijn deze ook te vinden door het meten van de dagelijksche diurese en het

soortelijk gewicht van de urine. Ik geloof dan ook, dat hierin een even goed middel gevonden wordt om de nierfunctie na te gaan, als door het ingewikkelde functioneele onderzoek. De „praktische kryoskopie", zooals Pel dit noemde, is dan ook een van de belangrijkste methoden om een oordeel te krijgen over het uitscheidingsvermogen van de nieren.

Ik wil nu nagaan of de bepaling van het indicangehalte van het bloedserum ons in staat stelt een toxische uraemie te diagnostiseeren evenals de bepaling van het ureumgehalte en geef daartoe in bijgaande tabel een overzicht van de resultaten verkregen bij mijn onderzoekingen. Ik heb de onderzochte gevallen gesplitst in drie groepen. In de eerste groep zijn de gevallen beschreven van patienten lijdende aan andere ziekten dan nephritis, in de tweede rubriek komen de nephritisgevallen voor zonder ureumretentie en tenslotte zijn de gevallen met ureumretentie opgenoemd.

Zooals blijkt komen de waarden, die ik gevonden heb, ongeveer overeen met die van Haas, zoodat ik wel geloof, dat de methode van Rosenberg na onteiwitting met alcohol goede resultaten oplevert. Het blijkt, dat het indicangehalte bij de gevallen uit groep A., wisselt tusschen 0.8 en 0.32 mgr/L. Ook de gevallen van groep B. vertoonen op één uitzondering na dezelfde waarden; zij blijven alle beneden 1 mgr. indican per L. Toch zou ik de grens, die Haas gesteld heeft, niet lager willen nemen. Uit zijn waarnemingen, evenals uit de cijfers van Rosenberg (na herleiding) blijkt, dat bij andere ziekten dan nephritis en wel vooral bij verhoogde eiwitrotting in den darm een indicanaemie

| Geval | DIAGNOSE | Ureum-gehalte v/h bloed-serum ‰ | Indican-gehalte v/h bloed-serum mgr./L. |
|---|---|---|---|
| | **A. Bepalingen bij gezonde personen of bij patienten lijdende aan andere ziekten dan nephritis.** | | |
| 1 | Hirschsprung'sche ziekte . . . . . | | 0.4 |
| 2 | Peritonitis localis . . . . . | | 0.71 |
| | id. id. . . . . | | 0.32 |
| 3 | Sublimaat-intoxicatie . . . . . | 0.3 | 0.32 |
| 4 | Lichtgas-intoxicatie . . . . . | 0.23 | 0.8 |
| 5 | Vitium cordis . . . . . | 0.3 | 0.8 |
| 6 | Haemato-myelia lumbalis . . . . . | 0.5 | 0.5 |
| 7 | Myodegeneratio cordis . . . . . | 0.7 | 0.32 |
| 8 | Insufficientia aortae . . . . . | 0.3 | 0.4 |
| 9 | Urine-infiltraat . . . . . | 1.4 | 0.8 |
| 10 | Apoplexia cerebri, dementia paralytica. | 0.83 | 0.6 |
| 11 | Pyelitis. . . . . | 0.2 | 0.5 |
| | **B. Bepalingen bij nierzieken zonder ureumretentie.** | | |
| 12 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 0.4 | 0.9 |
| 13 | id. id. . . . . | 0.37 | 0.21 |
| 14 | Nephritis chronica . . . . . | 0.4 | 0.64 |
| 15 | Arteriosclerotische schrompelnier. . . | 0.32 | 0.64 |
| 16 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 0.6 | 1.6 |
| | id. id. . . . . | 0.32 | 1.6 |
| | id. id. . . . . | 0.2 | 1.6 |
| 17 | Nephritis subacuta . . . . . | 0.55 | 0.8 |
| 18 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 0.5 | 0.8 |
| 19 | Arteriosclerotische schrompelnier. . . | 0.47 | 0.53 |
| 20 | id. id. . . | 0.3 | 0.32 |
| 21 | id. id. . . | 0.52 | 0.4 |

| Geval | DIAGNOSE | Ureum-gehalte v/h bloed-serum $^0/_{00}$ | Indican-gehalte v/h bloed-serum mgr./L. |
|---|---|---|---|
| | **C. Bepalingen bij nierzieken met ureumretentie.** | | |
| 22 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 1.8 | 10.6 |
| | id. id. . . . . | 6.56 | 21.3 |
| 23 | Genuine schrompelnier . . . . . | 1.17 | 1.7 |
| | id. id. . . . . | 1.06 | 6.4 |
| | id. id. . . . . | 1.08 | 21.3 |
| 24 | Acute nephritis . . . . . | 1.2 | 0.8 |
| | id. id. . . . . | 1.08 | 1.6 |
| 25 | Genuine schrompelnier . . . . . | 1.46 | 4.27 |
| | id. id. . . . . | 1.04 | 4.27 |
| | id. id. . . . . | 0.52 | 4.27 |
| 26 | Acute nephritis . . . . . | 0.7 | 2.13 |
| 27 | Laennec'sche cirrhose + chron. nephritis | 0.8 | 0.32 |
| | id. id. | 1.8 | 1.6 |
| 28 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 0.79 | 0.53 |
| 29 | Nephritis chronica . . . . . | 1.32 | 2.13 |
| | id. id. . . . . | 0.5 | 1.06 |
| 30 | Pyelo-nephritis . . . . . | 1.75 | 11.— |
| | id. id. . . . . | 1.98 | 10.— |
| 31 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 3.5 | 24.— |
| 32 | Blaascarcinoom . . . . . | 2.09 | 8.— |
| 33 | Cc. prostatae + secundaire schrompelnier | 1.56 | 4.3 |
| | id. id. | 0.38 | 0.53 |
| 34 | Acute nephritis . . . . . | 0.76 | 3.2 |
| 35 | Genuine schrompelnier . . . . . | 1.13 | 0.32 |
| | id. id. . . . . | 0.5 | 0.32 |
| 36 | Sublimaatnephritis . . . . . | 5.8 | 10.6 |
| 37 | Genuine schrompelnier . . . . . | 1.94 | 10.6 |
| 38 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 3.1 | 6.4 |
| 39 | Genuine schrompelnier . . . . . | 2.— | 5.3 |
| 40 | Secundaire schrompelnier . . . . . | 2.— | 6.4 |

van 1.4 mgr/L. kan voorkomen. Ik zelf heb dergelijke gevallen niet gevonden, maar beschik ook maar over een gering aantal bepalingen. Het lijkt mij daarom het beste alleen waarden boven 1.4 mgr. indican per L. serum als abnormaal te beschouwen.

Onder de nephritisgevallen zonder ureumretentie komt één geval voor, dat ik nader wil toelichten.

Het betreft no. 16, waarbij niettegenstaande het ureumgehalte van het serum normaal is, een verhoogde indicanaemie wordt gevonden. Dergelijke gevallen zijn van bijzondere beteekenis, daar hierbij de bepaling van het indicangehalte van het serum ons een juister inzicht geeft in den toestand van den patient dan de bepaling van het ureumgehalte.

In het tweede hoofdstuk heb ik medegedeeld, dat het ureum een stof is, die zeer gemakkelijk door de nieren wordt uitgescheiden, terwijl bij hoogere azotaemieën het percentage van de ureumstikstof t.o.v. de reststikstof toeneemt. Haas stelde op grond van deze waarnemingen de hypothese op, dat bij beginnende nierinsufficientie, wanneer het uitscheidingsvermogen van de nieren t.o.v. het ureum nog weinig had geleden, reeds een vermindering van het uitscheidingsvermogen t.o.v. andere stoffen bestond, b.v. van aminozuren, indican of kreatinine, en hij meende, dat het mogelijk was in dergelijke gevallen een indicanretentie aan te toonen, voordat een verhooging van het ureumgehalte van het serum was waar te nemen. De bepaling van het indicangehalte van het serum zou dan een fijner reagens zijn op een beginnende uraemie dan het ureumgehalte. Geval 16 toont aan, dat dergelijke gevallen

zeker bestaan, maar omgekeerd komen ook gevallen voor, waar reeds een verhoogd ureumgehalte van het serum gevonden wordt, terwijl de indicanaemie nog normaal is. Herleidt men de cijfers door Rosenberg gegeven (door ze door 1.6 te deelen, daar R. het serum met trichloorazijnzuur onteiwitte), dan treft men deze gevallen herhaaldelijk aan.

Ook ik heb bij no. 28 een verhoogd ureumgehalte gevonden bij normale indicanaemie. Het blijkt dus, dat de meening van Haas niet juist is; volgens mijn ervaring zullen in het meerendeel van de gevallen ureumretentie en hyperindicanaemie beide tegelijk voorkomen, in enkele gevallen vinden wij in het begin alleen een ureumretentie, in andere aanvankelijk slechts een verhoogde indicanaemie. *Toch blijkt uit het bovenstaande voldoende, dat het aanbeveling verdient bij het bepalen van de prognose van een nephritis naast het ureumgehalte van het serum ook de indicanaemie te onderzoeken; soms zal men dan op een geval stuiten, waarbij een neiging tot een toxische uraemie alleen tot uiting komt door een verhooging van de indicanaemie.*

Het belangrijkst is natuurlijk de derde groep gevallen van nierpatienten met een verhoogd ureumgehalte van het bloedserum. Het blijkt reeds dadelijk, dat ureumretentie en hyperindicanaemie niet absoluut parallel gaan: wij zien soms een sterke ureumretentie, terwijl de indicanaemie relatief laag is, soms zien wij het omgekeerde. Toch kan men wel als regel aannemen, dat bij een verhoogd ureumgehalte van het serum ook een hyperindicanaemie bestaat.

Vooral bij de meer acuut ontstane uraemieën vindt

men een relatief hooger stikstofgehalte van het serum. Dit zien wij b.v. in de gevallen 24, 27, 29 en 35. Rosenberg wees reeds op het feit, dat bij de acute azotaemieën eerst het ureumgehalte steeg, daarna pas de indicanaemie. In geval 24 vond ik b.v. bij de eerste bepaling een ureumgehalte van 1.2‰, de indicanaemie bedroeg toen 0.8 mgr/L. Een week later was het ureumgehalte 1.08‰, de indicanaemie was tot 1.6 mgr/L. gestegen. Het zou nu kunnen zijn, dat bij een voorbijgaande uraemie het verhoogde indicangehalte van het serum niet tot uiting kwam: voordat het gekomen is tot een hyperindicanaemie zou de acute azotaemie reeds voorbij kunnen zijn. Hiervan is geval 35 een voorbeeld. Bij de eerste bepaling was het ureumgehalte van het serum duidelijk verhoogd (1.13‰), de indicanaemie was normaal (0.32 mgr/L.). Het tweede bloedonderzoek geschiedde een week later. Nu bedroeg het ureumgehalte 0.5‰, de indicanaemie was op dezelfde hoogte gebleven. Het is nu mogelijk, dat in den tusschentijd het indicangehalte van het serum boven den norm geweest is, mijn bepalingen toonden dit niet aan. De hyperindicanaemie zou dan van voorbijgaanden aard geweest zijn. Wij kunnen dus bij een acute azotaemie een normale indicanaemie vinden, bij een verhoogd ureumgehalte van het serum. Het geval van Dorner, dat ik op bldz. 14 mededeelde, zou ook op deze wijze verklaard kunnen worden. Dorner gebruikte de Obermayer'sche reactie, die lang niet zoo gevoelig als die van Jolles, dus eerst later positief zal worden. De anurie, die in vier dagen tot den dood voerde, heeft hierbij een acute azotaemie veroorzaakt, waarbij een

verhooging van het indicangehalte van het serum nog niet door deze reactie was aan te toonen.

*Uit het bovengenoemde blijkt m.i., dat bij de voorbijgaande acute azotaemie het ureumgehalte van het serum een duidelijker beeld van den toestand geeft dan de indicanaemie.* Wordt echter deze azotaemie ernstig, dan kan ook het indicangehalte van het bloed tot hooge waarden stijgen, zooals blijkt uit het medegedeelde geval van een sublimaatnephritis, waar tenslotte 10.6 mgr. indican per L. werden gevonden (geval 36).

*De indicanaemie stijgt dus niet zoo snel als het ureumgehalte van het bloedserum; komt het echter tot een hyperindicanaemie, dan zal het aantoonen hiervan een prognostisch ernstiger beteekenis hebben dan het aantoonen van een ureumretentie alleen.*

Anders staat de zaak bij de langzaam stijgende azotaemie. Komt hierbij een ureumretentie voor, dan wordt meestal ook een verhoogd indicangehalte van het serum gevonden. Ik heb reeds medegedeeld, dat soms een hyperindicanaemie aan te toonen is, waar nog geen ureumretentie gevonden wordt. Maar ook in een ander opzicht geeft de indicanaemie belangrijke aanwijzingen. Onder mijn gevallen zijn no. 23 en 25 bijzonder interessant. Wij zien hierbij, dat door eiwitarm dieet het stikstofgehalte van het serum kan dalen, althans binnen bepaalde grenzen kan blijven. In geval 23 b.v. stijgt het ureumgehalte na eiwitarm dieet niet boven 1.08‰. Toch gaat de algemeene toestand van patiente achteruit, de indicanaemie stijgt van 1.7 mgr/L. op 21.3 mgr/L., is dus een betere indicator ter beoordeeling van den toestand. In geval 25 vinden wij

soortgelijke verhoudingen: het ureumgehalte van het serum daalt van 1.46‰ op 0.5‰, het indicangehalte blijft 4,27 mgr/L. In dit geval wordt bij de laatste bepaling een normaal ureumgehalte gevonden. De indicanaemie bewijst echter, dat er een toxische uraemie aanwezig is en geeft ons dus een juister inzicht in den toestand, dan het ureumgehalte van het serum. *Blijft dus bij eiwitarm dieet, waarbij het ureumgehalte van het serum daalt, een hooge indicanaemie bestaan, dan geeft dit een slechte prognose.* Wij zien dus, dat het aantoonen van een hyperindicanaemie ons in staat stelt een toxische uraemie te diagnostiseeren. In sommige gevallen geeft dit ons zelfs betere aanwijzingen omtrent de prognose van de gevallen dan de bepaling van het ureumgehalte van het serum.

Aan het slot van het 2de hoofdstuk heb ik een grensreactie medegedeeld, die bij positieven uitslag een verhoogd indicangehalte van het bloedserum zou aantoonen. Deze reactie is niet ingewikkelder dan een acetonreactie, die in de praktijk dagelijks wordt uitgevoerd ter beoordeeling van de acidose van onze diabeteslijders. Ik beschouw deze reactie dan ook als een eenvoudig middel om snel een oordeel over de azotaemie van onze nierpatienten te krijgen. Het verdient echter aanbeveling om tegelijk met deze bepaling ook het ureumgehalte van het serum na te gaan, want het komt voor, al is dit zelden, dat alleen een ureumretentie aangetoond kan worden, terwijl de indicanaemie nog normaal is.

De prognostische waarde van de indicanaemie blijkt uit de medegedeelde gevallen. Een hooge indicanaemie

geeft een slechte prognose en ik geloof wel, dat Rosenberg gelijk heeft als hij zegt, dat een hooge indicanwaarde in een bloedserum met laag ureumgehalte een slechtere prognose heeft, dan de omgekeerde verhouding; vooral bij de chronische uraemie is een hoog indicangehalte van het serum van slechte beteekenis. Het aantoonen hiervan is van grooter waarde dan een bepaling van het ureumgehalte, daar het niet in zoo'n sterke mate door eiwitarm dieet beinvloed wordt als het laatste.

Strausz en Widal hebben bepaalde grenzen aangegeven voor het ureumgehalte van het serum, waarboven de prognose van de ziekte infaust gesteld kan worden. Dergelijke waarden durf ik voor de indicanaemie nog niet vast te stellen, daartoe beschik ik nog over te weinig gevallen. Verdere onderzoekingen zullen dit moeten uitmaken. In elk geval dient men rekening te houden met de klinische gegevens. Een azotaemie, die acuut ontstaat, moet anders beoordeeld worden dan de chronische uraemie. Bij de beoordeeling van de ureum- en indicanwaarden moet dit in aanmerking genomen worden.

Ga ik nu nog in het kort de resultaten na, die in dit proefschrift zijn medegedeeld, dan kom ik tot de volgende conclusies:

1. Door de aanwezigheid van trichloorazijnzuur wordt bij de reactie van Jolles op indican naast een zoutzure verbinding ook een trichloorazijnzure verbinding van 4 cymol-2 indolignon gevormd, die in chloroform met een rood-violette kleur oplost en daardoor een andere kleur aan het chloroformextract geeft.

2. Het trichloorazijnzuer 4 cymol-2 indolignon is beter oplosbaar in chloroform dan de zoutzure verbinding, zoodat door trichloorazijnzuur de reactie op indican wordt versterkt.

3. Het trichloorazijnzuur is in staat in een alcohol-filtraat van het serum de indicanreactie volgens Jolles ±3 maal te versterken.

4. Het trichloorazijnzuur-filtraat geeft een 1.6 maal sterkere reactie dan het alcohol-filtraat. Hierdoor zijn de verschillende uitkomsten verklaard, die Haas en Rosenberg bij hun onderzoekingen verkregen hebben.

5. Wanneer men het serum met alcohol onteiwit is een verhooging van de indicanaemie boven 1.4 mgr/L. karakteristiek voor een nierinsufficientie en gaat meestal gepaard met een ureumretentie.

6. Het aantoonen van een hyperindicanaemie is vooral van belang bij de langzaam ontstane azotaemie. Een sterke verhooging van de indicanaemie geeft, zelfs bij laag ureumgehalte van het serum, een slechte prognose.

7. Een grensreactie stelt ons in staat om op eenvoudige wijze een nierinsufficientie in den zin van een toxische uraemie aan te toonen.